


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN STRASSBURG, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

VIERUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT 18 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 3 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1894.

Inhalt des vierunddreissigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 16. August 1894).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 4. October 1894).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 14. December 1894.)

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

I.

Ist nach länger dauernden Aetherinhalationen eine tödtliche Nachwirkung derselben zu befürchten?

Von

Dr. W. Selbach.

Die Erfahrung, dass die Chloroformnarkose doch mit grösseren Gefahren verknüpft sei, als man im Allgemeinen anzunehmen gewohnt war, hat eine Anzahl Aerzte veranlasst, sich wiederum dem zuerst als Anästheticum verwandten Aether zuzuwenden. Hatte es sich doch herausgestellt, dass, trotz aller Vorsicht bei der Chloroformirung, infolge der Chloroforminhalationen eintretende Todesfälle nicht zu den Seltenheiten gehörten. Aus der von Gurlt[1]) in „Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie“ niedergelegten Narkotisirungsstatistik geht hervor, dass von 22656 Chloroformnarkosen vom Jahre 1890—1891 6 Todesfälle, also ein Verhältniss von 1:3776, dass ferner von 72593 Narkosen vom Jahre 1891—1892 31 Todesfälle, ein Verhältniss von 1:2341, und dass schliesslich von 38480 Narkosen vom Jahre 1892—1893 9 Todesfälle, also ein Verhältniss von 1:4275 bekannt geworden sind. Zählt man die Narkosen dieser 3 Jahre zusammen, so ergeben sich bei 133729 Narkosen 46 Todesfälle, also kommt 1 Todesfall auf 2907 Chloroformnarkosen.

In jenen Zahlen dürften wohl kaum alle in oder kurze Zeit nach der Narkose eingetretenen und den Chloroforminhalationen zur Last zu legenden Todesfälle einbegriffen sein. Ist doch wohl anzunehmen, dass manche der hierher gehörigen Fälle nicht weiter bekannt geworden sind.

Um vieles günstiger gestaltet sich hiergegen die die Aethernarkose betreffende Statistik. Waren doch vom Jahre 1890—1891 bei 470 Aethernarkosen kein Todesfall, vom Jahre 1891—1892 bei 7963 Narkosen nur 1 Todesfall und vom Jahre 1892—1893 von 6213 Aether-

1) Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XLV u. XLVI.

narkosen wieder kein Todesfall vorgekommen. Als Gesammtergebniss weist die Statistik also bei 14646 Aethernarkosen nur einen Todesfall auf.

Aus dem Vorstehenden dürfte sich zur Genüge ergeben, dass die Aethernarkose bisher sich als die ungefährlichere erwiesen hat.

In der vorher erwähnten Narkotisirungsstatistik sind nun aber nur jene Fälle aufgenommen worden, in welchen der Tod während oder kurze Zeit nach Beendigung der Inhalationen eintrat. Nicht berücksichtigt ist in ihr die Möglichkeit einer tödtlichen Nachwirkung des inhalirten Anästheticums. Nachdem zuerst Casper, anknüpfend an einen derartig von ihm gedeuteten Fall, in seiner Wochenschrift [1]) unter dem Titel „Die chronische Chloroformvergiftung" die Möglichkeit einer erst später tödtlich werdenden Wirkung des Chloroforms in Erwägung gezogen hatte, und sich später auch v. Langenbeck [2]) und Fischer [3]) für diese Möglichkeit ausgesprochen hatten, hat bekanntlich Ungar [4]) den später in Vergessenheit gerathenen Gedanken wieder aufgenommen und in seiner Arbeit „über tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen" den Nachweis geliefert, dass auch Tage lang nach anscheinend glücklich beendigter Chloroformnarkose infolge der Chloroformwirkung der Tod eintreten könne.

In Gemeinschaft mit seinem Schüler Junker's hat Ungar den experimentellen Nachweis geliefert, dass durch längere Zeit andauernde Chloroformeinathmungen eine hochgradige fettige Entartung für den Fortbestand des Lebens wichtiger Organe, namentlich des Herzens herbeigeführt werden könne.

Früher bereits hatte Nothnagel [5]) auf Grund von einigen an Kaninchen angestellten Versuchen, in welchen er das Chloroform in flüssiger Form, entweder per os oder auf dem Wege der subcutanen Injection den Thieren beigebracht hatte, die Lehre aufgestellt, dass das Chloroform fettige Degeneration erzeugen könne. Auf Grund seiner Versuche hatte er die Ansicht ausgesprochen, es dürfe im Allgemeinen nicht mehr angenommen werden, dass in den zahlreichen Fällen von Chloroformtod, in denen fettige Entartung der Leber und des Herzens angetroffen worden sei, schon vor der Chloroformeinwirkung ein Krankheitsprocess der Herzmusculatur bestanden und

1) Casper's Wochenschrift 1850. S. 50.

2) N. Berend, Zur Chloroformcasuistik. Hannover 1850. S. 111.

3) Berend, l. c. S. 118.

4) Ueber die tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrsschrift f. gerichtliche Medicin u. öffentl. Sanitätswesen N. F. Bd. XLVII. S. 1.

5) Berliner klin. Wochenschr. 1866. Nr. 4.

die Disposition für die letale Chloroformirung abgegeben habe, vielmehr müsse diese pathologische Veränderung als Folge der Chloroformeinwirkung angesehen werden. Gegen die Richtigkeit dieser Auffassung Nothnagel's spricht, wie Ungar hervorgehoben hat, schon der Umstand, dass in der Mehrzahl jener von Nothnagel ins Auge gefassten Fälle der Zeitraum zwischen Beginn der Chloroforminhalationen und dem Eintritt des Todes ein allzu kurzer war, als dass man annehmen könnte, dieser Zeitraum habe genügt, bei bis dahin gesunden Individuen eine derartige fettige Degeneration entstehen zu lassen.

Ungar und Junker's[1]) haben ihre Versuche an Kaninchen, Hunden und Katzen unternommen. Während bei den Kaninchen nur geringfügige Erscheinungen von fettiger Entartung zu constatiren waren, waren dieselben bei Hunden und Katzen so ausgeprägt und verbreitet, wie man sie sonst nur bei Phosphor- und Arsenikvergiftung anzutreffen pflegt.

Diese Versuche wurden von Strassmann[2]) einer Nachprüfung unterzogen. Auch er gelangte zum Resultat, dass sich nach längerer Chloroformirung eine Fettdegeneration, namentlich des Herzens, nachweisen lasse, infolge deren noch viele Stunden nach Ablauf der Narkose der Tod des Thieres eintreten könne. Doch hätten andere Thierarten, wie Katzen und Kaninchen, in ihrem diesbezüglichen Verhalten Abweichungen von Hunden gezeigt, weshalb bei der Uebertragung der an den Hunden gemachten Beobachtungen auf den Menschen zur Vorsicht gemahnt werden müsse.

Diese Mahnung von Strassmann war die Veranlassung, dass Stommel[3]) auf Anregung Ungar's hin mehrmals bei Kaninchen und Katzen die Einwirkung längerer Zeit andauernder Chloroforminhalationen prüfte und sodann diese Versuche auch auf Meerschweinchen und Ratten ausdehnte. Er fand, dass sich auch bei kräftigen und ausgewachsenen Katzen infolge der Chloroforminhalationen eine ausgesprochene Verfettung der Organe ausbilden könne. Er lieferte ferner den Nachweis, dass es schliesslich auch bei Kaninchen gelingt, durch langdauernde Chloroforminhalationen eine weitverbreitete, intensive fettige Entartung herbeizuführen. Auch bei Meerschweinchen

1) Ueber fettige Entartung infolge von Chloroforminhalationen. Inaug.-Diss. Bonn 1883.

2) Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchow's Archiv. Bd. CXV. Heft 1.

3) Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. Inaug.-Diss. Bonn 1889.

und Ratten kam es zu einer fettigen Entartung der Gewebe, namentlich der Leber und der Nieren, während das Herz freilich bei keinem der Thiere eine ausgeprägte fettige Entartung zeigte.

Um zu sehen, wie weit sich die von Ungar und Strassmann erzielten Resultate verallgemeinern liessen, hat auch noch Ostertag[1]) ausser an Hunden noch an Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben und Katzen einschlägige Versuche angestellt. Auf Grund dieser Versuche gelangte er zum Schlusse, dass bei den verschiedensten Thieren durch protrahirte Chloroforminhalationen Verfettungen der Organe auftreten können, und zwar Fettinfiltration der Leber, Fettmetamorphose der Herz- und Skelettmusculatur, der Nieren und des Magens.

War es durch diese von verschiedener Seite unternommenen Versuche an Thieren in hohem Grade wahrscheinlich geworden, dass auch beim Menschen unter Umständen lange andauernde Chloroforminhalationen eine fettige Entartung der Gewebe herbeiführen, dass somit auch beim Menschen eine tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen eintreten könne, so war doch damit der stricte Beweis, dass das Chloroform auch beim Menschen solche Wirkung ausüben könne, noch nicht erbracht. Diesen Nachweis hat in neuerer Zeit Eugen Fraenkel[2]) geliefert. Zunächst hat er in einer Arbeit „über anatomische Veränderungen durch Chloroformnachwirkung beim Menschen" einen Fall mitgetheilt, in welchem nach einer zunächst anderthalb Stunden hindurch leichten und dann noch eine halbe Stunde andauernden tiefen Chloroformnarkose einer bis dahin gesunden Primipara 20 Tage darauf plötzlich und unerwartet der Tod derselben eintrat. Die Obduction ergab weitverbreitete fettige Entartung verschiedener Organe, und zeigt Fraenkel, dass das Chloroform als die Ursache dieser fettigen Entartung und somit des Todes anzusehen sei. In einer weiteren Abhandlung[3]) „über Chloroformeinwirkung beim Menschen" theilt sodann Fraenkel vier weitere einschlägige Beobachtungen mit, drei bei Männern, von denen zwei etwa 40 Stunden nach drei-, beziehungsweise vierstündiger Chloroformnarkose, der dritte nach einer gleichfalls dreistündigen Narkose zu Grunde gegangen waren, während die vierte wenige Tage vor der Operation zum Zweck der Untersuchung, freilich nur kurze Zeit tief chloroformirt gewesene Patientin 5 Tage nach einer in zweiundeinhalbstündiger Narkose vorge-

---

1) Virchow's Archiv. Bd. CXVIII. S. 250, Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms.

2) Ebenda. Bd. CXXVII. S. 381.

3) Ebenda. Bd. CXXIX. S. 254.

nommenen Laparatomie verstorben war. Die anatomische Untersuchung ergab in diesen 4 Fällen deutliche und zum Theil schwere Veränderungen lebenswichtiger Organe, welche auf die Chloroforminhalationen zurückgeführt werden mussten. Fraenkel zweifelt nicht daran, dass im ersten der Fälle der Tod mit den durch die vorausgegangene Chloroformeinwirkung ausgelösten Organveränderungen in Verbindung zu bringen sei, für die anderen 3 Fälle glaubt er, dass jedenfalls das Hinzutreten der durch das Chloroform bedingten Organveränderungen im ungünstigen Sinne auf den Krankheitsverlauf eingewirkt und das Zustandekommen des tödtlichen Ausgangs beschleunigt hätten.

In dieser zweiten Abhandlung weist Fraenkel auf die interessante Untersuchung von Kast[1]) und Mester hin, durch welche nachgewiesen worden ist, dass nach längerer Chloroformnarkose constant eine schwefelhaltige, dem Cystin ähnliche, Substanz in erheblicher Menge durch den Urin ausgeschieden wird, und ausserdem Urobilinurie eintritt. Durch diese Untersuchungen von Kast und Mester wird dargethan, dass nach protrahirten Chloroformnarkosen eine mehrere Tage andauernde Störung des Eiweissumsatzes statthat, wie sie bisher nur bei schweren toxischen Läsionen des Organismus, wie bei der Phosphorvergiftung, beobachtet wurde.

Diese Untersuchungen von Kast und Mester bieten also einen weiteren Anhaltspunkt für die Berechtigung der Annahme einer die Gesundheit und das Leben gefährdenden Nachwirkung länger andauernder Chloroforminhalationen. Ist nun etwa auch eine tödtliche Nachwirkung länger andauernder Aetherinhalationen zu befürchten? Diese Frage liegt um so näher, als Nothnagel in der oben vorerwähnten Arbeit zu dem Resultat gelangt, dass der Aether wie auch das Chloroform fettige Degeneration zu erzeugen vermöchte, während freilich Strassmann in seiner vorerwähnten Arbeit, in welcher er auch die Einwirkung der Aetherinhalationen mit denen des Chloroforms verglich, sich dahin ausspricht, dass nach Aether nennenswerthe Verfettungen innerer Organe nicht auftraten. Nothnagel nahm an, dass sich Aether und Chloroform in ihrer Wirkung, fettige Degeneration zu erzeugen, an die übrigen Substanzen, wie Gallensäure, Arsensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure u. s. w., anreihten, und dass es nahe läge, den gemeinschaftlichen Effect mit der allen gemeinsamen Wirkung auf die rothen Blutkörperchen in Zusammenhang zu bringen, und die fettige Degeneration als Ausdruck einer Ernährungsstörung zu betrachten sei, welche aus der Veränderung des Blutes resultire. Er stellte 4 Experimente an Kaninchen mit Aether an.

1) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XVIII. S. 469.

Im Experiment I wird einem Kaninchen ununterbrochen 3 Stunden lang ein mit Aether befeuchtetes Tuch vorgehalten; die Narkose gelingt nur unvollständig, unmittelbar hinterher ist das Thier ganz munter. Der sogleich aus der Blase ausgedrückte Urin zeigt sehr schöne Gallenfarbstoffreaction.

Im Experiment II wird ein anderes Kaninchen 2 1/2 Stunden lang in derselben Weise ätherisirt, die Narkose tritt anfangs nur unvollständig ein, dann plötzlicher Tod. Der aus der Blase entnommene Urin zeigt deutliche Gallenpigmentreaction, Blut sehr dünnflüssig, kirschroth. Herzmusculatur sehr schlaff. Sonst ergiebt die makroskopische Untersuchung nichts Bemerkenswerthes. Mikroskopisch zeigt die Herzmusculatur eine schwache feinkörnige Trübung, die auf Essigsäure deutlicher hervortritt. Ebenso sind die Leberzellen in mässigem Grade mit kleinen Fetttröpfchen erfüllt.

Im Experiment III werden einem ziemlich kräftigen Kaninchen 4 Uhr Nachmittags 4 Pravaz'sche Spritzen voll Aether unter die Rückenhaut gespritzt (1 Spritze = 0,525 g Aether); nach 5 Minuten Coma. Nach circa 3/4 Stunden erholt sich das Thier und ist bald wieder ganz munter. Der Abends 7 Uhr, ebenso der am nächsten Morgen 10 Uhr ausgedrückte Harn ist dunkelgelb, trübe, schwach sauer; er giebt deutlich Gallenpigmentreaction, enthält kein Eiweiss, keinen Zucker. Am darauffolgenden Tage Morgens 10 1/2 Uhr neue Injection von 3 Spritzen unter die Rückenhaut, danach Coma von 35 Minuten. Um 1 Uhr Mittags wieder 3 Spritzen mit noch kürzerer Narkose. Abends 5 1/2 Uhr abermals 5 Spritzen mit einstündiger Narkose. Der am Abend ausgedrückte Urin giebt wieder die Gallenfarbstoffreaction. Am folgenden Tage 12 Uhr Mittags Injection von 7 Spritzen hinter einander, Narkose von einigen Stunden Dauer. Abends ist das Thier sehr matt. Urin gallenfarbstoffhaltig. Am darauffolgenden Tage 10 Uhr Morgens Injection von 8 Spritzen, um 11 Uhr wieder 3 Spritzen, um 1 Uhr Mittags noch einmal 4 Spritzen. Um 3 3/4 Uhr Tod im Coma, welches seit 10 Uhr ununterbrochen bestanden.

Unterhautbindegewebe am Thorax und Abdomen stark mit Flüssigkeit durchtränkt; deutlicher Aethergeruch beim Oeffnen. Beide Herzhöhlen enthalten viel dunkles geronnenes Blut; Herzfleisch etwas blass. Makroskopisch erscheinen alle Organe normal; Gallenblase gefüllt.

Die Leberzellen sind in mässigem Grade mit Fetttropfen gefüllt; Kern noch sichtbar. Die Herzmusculatur zeigt an den verschiedensten Stellen ein durchweg feinkörniges Aussehen, die einzelnen Fibrillen sind angefüllt mit kleinen rundlichen stark lichtbrechenden Körnchen, die auf Essigsäure erst recht deutlich hervortreten. Die Querstreifung markirt sich nur hin und wieder noch undeutlich und schwach. Die Nierenepithelien und willkürlichen Muskeln erscheinen normal.

Im Experiment IV werden einem Kaninchen 2 1/2 ccm Aether in den Magen injicirt; nach 3 Minuten sinkt das Thier um, Coma von 20 Minuten. Am folgenden Tage werden demselben Thiere Vormittags 10 1/2 Uhr 5 ccm injicirt; nach 2 Minuten schon Coma. Der um 4 Uhr Nachmittags ausgedrückte Urin giebt deutliche Gallenpigmentreaction. Zwischen 5 1/2 bis 6 Uhr Abends Tod im Coma.

Lungen normal, Herzhöhlen mit lockeren schwärzlich-rothen Gerinn-

seln strotzend gefüllt, namentlich rechts; Musculatur von normalem Aussehen. Der Magen ist im Pylorustheil stark angeätzt; es findet sich hier eine etwa thalergrosse, unregelmässig begrenzte Stelle, die in der Mitte schwarzbraun, verschorft erscheint, umgeben von zahlreichen grösseren und kleineren Hämorrhagien. Die Veränderung durchsetzt die ganze Dicke der Schleimhaut und dringt bis in die Muscularis ein. Eine ähnliche, nur kleinere Stelle in der Nähe der Cardia, eine dritte, noch kleinere, im Duodenum. Weiter abwärts ist der Darm mit gallig gefärbtem Inhalt gefüllt.

Leber sehr blass, Acini indess deutlich zu erkennen, die Schnittfläche erscheint blass, trübe, undurchscheinend; Gallenblase gefüllt. Nieren normal. Die Herzmusculatur zeigt hochgradige feinkörnige Trübung, die auf Essigsäure noch deutlicher hervortritt; von der Querstreifung ist nur an einzelnen Stellen noch eine Andeutung vorhanden. Die von der Schnittfläche abgestrichenen Leberzellen sind durchweg mit dichtgedrängten grossen und kleinen Fetttröpfchen erfüllt, welche den Kern meist verdecken, der auch nach Essigsäurezusatz nicht deutlich wird; Contouren der Zellen meist erhalten. Im Gesichtsfeld viele freie Fetttropfen; Nieren und willkürliche Muskeln normal.

Strassmann hat mit Aetherinhalationen 3 hier in Betracht kommende Versuche an Hunden gemacht, da 2 Versuche an Thieren, die an intercurrenten Krankheiten litten, sowie 2 Versuche, in welchen eine combinirte Chloroform- und Aethernarkose angewandt wurde, hier nicht verwerthbar sind.

Zu zwei dieser Versuche verwandte Strassmann zwei vierwöchentliche Hunde, die zunächst 2½ Stunden und am nächsten Tage nochmals 2 Stunden in tiefer Aeternarkose gehalten wurden. Am dritten Tage sind beide wohl, am vierten Tage erscheint der eine krank und wird mit dem anderen zusammen getödtet. Bei dem erkrankten Thier findet sich eine verbreitete Pneumonie mit Affection der Pleura; die übrigen Organe makroskopisch ohne Veränderung. Ebensowenig fallen die Organe des anderen Hundes auf. Mikroskopisch findet sich in beiden Lebern Fett in mässiger Menge, bei dem gesund gebliebenen Thier ist dasselbe in den peripherischen Zonen etwas stärker entwickelt, auch die Herzmusculatur erscheint etwas mehr gekörnt.

Bei dem dritten hier in Betracht zu ziehenden Versuch wird ein mittelgrosser, kräftiger, circa einjähriger Hund am 12. September 4 Stunden in Aethernarkose erhalten, am 14. getödtet. Die Leber erscheint makroskopisch normal, unter dem Mikroskop lässt sich etwas Fett in ihr nachweisen.

Während also auf Grund der Arbeit Nothnagel's anzunehmen war, dass länger dauernde Aetherinhalationen gleich denen des Chloroforms eine fettige Entartung innerer Organe herbeiführen und somit

eine tödtliche Nachwirkung haben könnten, musste dies bei Berücksichtigung der Arbeit Strassmann's zweifelhaft erscheinen. Eine experimentelle Untersuchung der Frage sollte diese Zweifel heben. Die Nothwendigkeit einer solchen betont auch Körte[1]) in seiner jüngst erschienenen Arbeit: „Zum Vergleich der Chloroform- und Aethernarkose", in welcher auch er auf eine tödtliche Einwirkung des Chloroforms hinweist.

Wir haben unsere Versuche zunächst an Hunden angestellt, und zwar haben wir uns zu denselben nur gesunder Hunde bedient, die wir längere Zeit genau beobachtet hatten, und die einen guten Ernährungszustand zeigten. Auch haben wir bei unseren Versuchen vermieden, allzu junge Thiere anzuwenden. Um die Thiere längere Zeit den Aether in genügender Concentration inhaliren zu lassen, wandten wir dieselbe Verfahrungsweise an, wie sie in neuerer Zeit vorgeschlagen und auch in der Bonner chirurgischen Klinik üblich ist. Eine genügend grosse Maske, die den ganzen Kopf des zu narkotisirenden Thieres aufzunehmen im Stande war, wurde möglichst stark mit Aether inbibirt, dem Thier vorgehalten und dann ein nasses Handtuch über Maske und Kopf gelegt, um das allzu starke Verdunsten des Aethers nach aussen möglichst zu verhindern. In allen Versuchen stellten wir uns die Aufgabe, die Thiere möglichst viel Aether inhaliren zu lassen, wobei wir jedoch sorgfältig zu vermeiden suchten, dass uns die Thiere bei der Aetherapplication zu Grunde gingen. Hierbei gingen wir von dem Gedanken aus, dass sich um so eher fettige Degeneration der Organe ausbilden könnte, je grösser die Menge Aether wäre, die in den Organismus des Thieres aufgenommen worden sei. Es gelang uns nun im Gegensatz zu Strassmann, bei allen Versuchsthieren eine tiefe Narkose zu erzielen. Dies beruht wohl darauf, dass wir den Thieren direct von Anfang an grosse Mengen von Aether zu inhaliren gaben. Freilich verloren wir hierbei einzelne Thiere, bei welchen während des Inhalirens plötzlich die Athmung sistirte und trotz der sofort angestellten Wiederbelebungsversuche nicht wieder in Gang kam.

Versuch I.

Das Versuchsthier, ein 4 Monate alter Bastard, 3250 g schwer, Männchen, kräftig gebaut, wurde um 3 Uhr Nachmittags auf vorher erwähnte Weise der Einwirkung des Aethers ausgesetzt. Nach circa 10 Minuten tritt tiefe Narkose ein, auf Reizung der Cornea erfolgt kein Lidschluss mehr. Das Thier wird ununterbrochen in tiefer Narkose gehalten, indem

1) Berliner klin. Wochenschr. XXXI. Jahrg. 26. Februar 1894.

von Zeit zu Zeit die Maske gelüftet und etwas Aether nachgeschüttet wird, bis 5 Uhr 15 Minuten, wo wegen plötzlicher Beschleunigung der Athmung 10 Minuten die Aethermaske entfernt wird. Nachdem die Athmung wieder regelmässig und ruhig geworden, wird mit der Aetherisirung fortgefahren, und so das Thier dauernd bis 6 Uhr in Narkose gehalten, um alsdann tief betäubt in den Stall getragen zu werden. Während der Narkose zeigte sich starker Speichelfluss. Am anderen Morgen zeigt der Hund sich ebenso munter, wie vor seiner ersten Narkose. Er hatte nicht gebrochen, zeigte starke Fresslust, kurzum keinerlei krankhafte Erscheinungen. Um 1/2 10 Uhr Morgens wird von Neuem mit der Narkose begonnen. Nach 7 Minuten ist der Hund bereits tief betäubt. Der Speichelfluss, der bei der ersten Narkose ziemlich reichlich gewesen war, ist kaum noch vorhanden. Das Versuchsthier bleibt dann mit einigen kleinen Unterbrechungen, die im Ganzen circa 10 Minuten betragen mögen, der Einwirkung des Aethers bis um 12 Uhr ausgesetzt, um dann in den Stall getragen zu werden. Noch am selben Nachmittag hat das Thier gefressen, es ist jedoch weniger munter, als am Morgen vor der Narkose. Es wird nun nochmals das Thier ätherisirt, und um 4 Uhr 25 Minuten damit begonnen. Nach anfangs heftigem Sträuben des Thieres gelingt es nach 5 Minuten, dasselbe tief zu betäuben. Doch plötzlich hört die Athmung auf, während das Herz noch einige Minuten kräftig weiter schlägt. Die sofort eingeleitete künstliche Athmung, welche durch Schwingungen des Thieres bewerkstelligt wurde, hatte keinen Erfolg, obgleich noch vereinzelte Athemzüge erfolgten.

Am anderen Morgen wird die anatomische Untersuchung des Cadavers vorgenommen. Es ergiebt sich von wesentlichen Befunden:

Starke Leichenstarre, mässiges Fettpolster. Rechter Ventrikel schlaff, linker mässig contrahirt. Im rechten Ventrikel viel Cruormasse und dünnflüssiges Blut. Vorhof ebenfalls ausgefüllt mit Cruormasse, auch im linken Ventrikel Cruormasse, im linken Vorhof etwas flüssiges Blut. Lungen: Beide Unterlappen fühlen sich teigig an, auf die Schnittfläche tritt viel feinschaumige, gelbliche Flüssigkeit mit Blut untermischt, ebenso in den Oberlappen, aber im geringeren Maasse. In die Luftröhre tritt bei Druck auf die Lunge gleiche Flüssigkeit in reichlicher Menge. Auch die Verzweigungen der Luftröhre enthalten diese Flüssigkeit. Schleimhaut der Luftwege nicht geröthet, nur hier und da leicht injicirt.

Starker Blutgehalt der Leber. An vielen Stellen Centren der Acini dunkelgeröthet, Peripherie grau — gelb. — Die Nieren sind mit einer mässigen Fettkapsel überzogen, die fibröse Kapsel ist leicht abziehbar. Die Schnittflächen zeigen das normale Bild der Hundeniere. Die Harnblase enthält etwas hellgelben Urin, ihre Schleimhaut zeigt nichts Abnormes.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergiebt sich: Die Papillarmuskeln des linken Herzens zeigen nur hier und da trübe Schwellung, hier und da sind dieselben mit Fettkörnchen durchsetzt. In diesem, wie in den folgenden Versuchen wurde die Prüfung auf Fett mit Essigsäurezusatz vorgenommen. An der Leber, wo makroskopisch Veränderungen der Leberläppchen nicht zu erkennen waren, zeigen sich hier und da in den Zellen grössere Fetttropfen, nur wenige kleine Fettkörner, dabei ist die Structur der Zellen wohlerhalten.

So war also in diesem Versuch, trotzdem die Aethernarkose innerhalb 2 Tage dreimal stattgefunden hatte und das Thier im Ganzen 4 Stunden 55 Minuten in möglichst energischer Weise den Aetherinhalationen ausgesetzt gewesen war, keine nennenswerthe Gewebsveränderung eingetreten. Freilich lag in diesem Falle auch zwischen Beginn der Narkose und dem Eintritt des Todes nur ein Zeitraum von etwas mehr als 24 Stunden, eine Zeit, welche vielleicht zum Zustandekommen deutlicher Gewebsveränderungen zu gering sein konnte. Die Veränderungen, welche sich an den Papillarmuskeln des linken Herzens fanden, waren so unbedeutend, dass sie kaum in Betracht kommen konnten; liess doch auch der Umstand, dass nach Sistirung der Athmung das Herz noch Minuten lang kräftig weiter schlug, keine krankhaften Veränderungen desselben erwarten.

Versuch II.

Kräftiger, männlicher Bastard, 4½ Monate alt, anscheinend völlig gesund, 4350 g schwer, wird Nachmittags 4—7 Uhr ohne Unterbrechung ätherisirt. Den anderen Morgen erscheint der Hund ganz gesund und hat gefressen. Er wird nunmehr einer weiteren Narkose von 3 Stunden, die von 9—12 Uhr andauerte, ausgesetzt, ohne dass das Leben bedrohende Erscheinungen eine Unterbrechung nothwendig gemacht hätten. Am anderen Morgen um 10 Uhr wiederum Aether bis 12 Uhr 20 Minuten, wo circa 10 Minuten ausgesetzt wird. Dann verläuft die Narkose aber ruhig weiter bis 1 Uhr. Den anderen Morgen ist das Thier zwar etwas matt, doch hat es gefressen. Da also keine Anzeichen von bevorstehendem Tode vorhanden waren, wird das Thier noch einer letzten 3stündigen Narkose unterworfen, die Nachmittags von 5—8 Uhr vorgenommen wurde. Dann wird das Thier in den Stall getragen und erst am 3. Tage, um einer etwa beginnenden fettigen Degeneration Zeit zur völligen Ausbildung zu lassen, durch Trennung der Medulla oblongata getödtet.

Bei der Section und makroskopischen Betrachtung zeigen sich keinerlei krankhafte Veränderungen. Namentlich erscheint die Herzmusculatur gesund. Die Leber, von ungleichmässig brauner Farbe, lässt keine Leberläppchenzeichnung erkennen. Die Nieren bieten keine krankhaften Erscheinungen dar. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzens zeigen sich feinste Fettkörnchen in einzelnen Muskelfibrillen, aber nicht in grösserer Verbreitung, als wie man sie bei gesunden Thieren häufig antrifft. Auch die quergestreifte Musculatur des Zwerchfells, der Bauchmuskeln und verschiedener Muskeln der Extremitäten lässt keine krankhaften Veränderungen erkennen.

Obschon im vorstehenden Versuche der Hund im Ganzen 11 Stunden 50 Minuten lang eine möglichst grosse Menge von Aether eingeathmet hatte, und zwar an drei Tagen, am ersten, zweiten und vierten Tage, je 3 Stunden hintereinander, und an einem Tage, am dritten, 2 Stunden 50 Minuten mit einer Unterbrechung von 10 Minuten,

hatte das Thier in den drei auf die Inhalationen folgenden Tagen keine bemerkenswerthen krankhaften Erscheinungen gezeigt. Dementsprechend fanden sich auch bei der anatomischen Untersuchung des Thieres keine hier in Betracht kommende Gewebsveränderungen der Organe.

Im folgenden Versuch sollte das Thier zunächst eine möglichst lange Zeit ätherisirt werden und dann nach einer Pause von einigen Tagen, während welcher sich vielleicht infolge der vorhergegangenen langen Aetherisation eine grössere Disposition zur fettigen Degeneration ausgebildet hatte, die Inhalation noch einmal wiederholt werden.

Versuch III.

Jagdhund, 6 Monate alt, Weibchen, 6800 g schwer, beginnt Nachmittags 2 Uhr Aether zu inhaliren und ist nach wenigen Minuten tief betäubt. Mit der Darreichung des Aethers wird bis 7 Uhr Abends fortgefahren, so dass das Thier also ununterbrochen 5 Stunden lang in Narkose geblieben ist. Dann wird das Thier in den Stall getragen. Am nächsten Tage zeigt sich das Thier ganz munter. Am 3. Tage wird dasselbe abermals einer 2stündigen Narkose ausgesetzt. Am darauffolgenden Tage erscheint das Thier ganz munter und lässt keinerlei krankhafte Erscheinungen erkennen, ebensowenig am nächsten Tage. Gegen Abend dieses Tages wird es dann durch Durchtrennung der Medulla getödtet.

Die anatomisch-makroskopische Untersuchung ergab keine Zeichen von fettiger Entartung. Auch die mikroskopische Untersuchung der Organe zeigte keine vom normalen Befund wesentlichen Abweichungen.

Auch hier wiederum hatte eine 5 Stunden andauernde Aethernarkose, der nach 2 Tagen eine zweistündige gefolgt war, keinerlei pathologische Veränderungen der Organe herbeigeleitet. Wir machten sodann noch einen Versuch, in welchem die Aetherinhalation über eine grössere Anzahl Tage ausgedehnt werden sollte.

Versuch IV.

Kräftiger Hund, Männchen, 3350 g schwer. Um 3 Uhr 50 Minuten wird mit der Aetherisirung begonnen. Schon 10 Minuten nach Beginn der Aetherisirung ist das Thier tief narkotisirt. Nachdem dasselbe bis 5 Uhr Aether eingeathmet hat, wird plötzlich die Athmung sehr rasch und unregelmässig, weshalb circa 10 Minuten lang die Inhalationen sistirt werden. Als dann der Hund sich zu erheben versucht, wird ihm von Neuem die Maske vorgehalten. Er erhält dann ununterbrochen Aether bis um 7 Uhr und wird hierauf in den Stall gebracht.

Am folgenden Morgen zeigt sich, gerade so wie bei den vorigen Versuchen, dass das Thier ganz munter, dass es nicht gebrochen, und dass es gefressen hat. Es wird nunmehr um 10 Uhr Morgens von Neuem mit der Narkose begonnen. Nach einer 15 Minuten lang andauernden Aetherisirung ist das Thier vollständig narkotisirt. In dieser tiefen Narkose ver-

bleibt es bis 11 Uhr 25 Minuten, wo wegen rascher und unregelmässiger Athmung mit den Inhalationen 10 Minuten lang ausgesetzt wird. Darauf wird dann das Thier ununterbrochen, und ohne dass sich wieder drohende Erscheinungen einstellten, bis 12 Uhr betäubt gehalten.

Am folgenden Tage wird dem Hund Ruhe gelassen.

Am Tage darauf wird wiederum mit der Aetherisirung um 4 Uhr 40 Minuten Nachmittags begonnen; nach 7 Minuten tritt tiefe Narkose ein. Der Hund wird in dieser bis 6 Uhr 50 Minuten gehalten, wobei nur zeitweise die Maske entfernt wird, um neuen Aether nachzuschütten. Dann wird dem Thier Ruhe gelassen bis zum folgenden Tage um 5 Uhr 15 Minuten, wo dasselbe nach wenigen Minuten bereits wieder völlig betäubt war. Dieser Zustand wird sorgfältig bis 7 Uhr 15 Minuten unterhalten. Am darauffolgenden Tage zeigte sich der Hund ganz munter; auch an diesem Tage wird das Thier nicht ätherisirt. Dann wird es an den beiden darauffolgenden Tagen, am ersten von 9 Uhr 15 Minuten bis 11 Uhr 15 Minuten, und am zweiten von 3 Uhr 20 Minuten bis 6 Uhr 20 Minuten wieder ätherisirt. An diesem letzten Tage in den Stall gebracht, beginnt es noch taumelnd zu fressen. Am folgenden Tage würgt es einigemal, bricht aber nicht, zeigt gute Fresslust und keine weiteren krankhaften Erscheinungen. Am Abend wird es durch einen Stich in die Medulla getödtet. Auch in diesem Versuche ergiebt die anatomische Untersuchung keinerlei krankhafte Veränderungen der Organe von irgend welcher Bedeutung. Wohl zeigten einzelne Fibrillen der Herzmusculatur etwas trübe Schwellung; für eine hier in Betracht kommende fettige Degeneration des Herzmuskels bot jedoch weder die makroskopische noch mikroskopische Untersuchung einen Anhaltspunkt. Auch in den übrigen Organen zeigten sich keine Veränderungen, die auf die Aetherisation hätten bezogen werden können.

Im vorstehenden Versuch war das Thier den Aetherinhalationen an sechs verschiedenen Tagen längere Zeit ausgesetzt gewesen, so dass es im Ganzen innerhalb 8 Tage 12 Stunden 45 Minuten den Aether in möglichst grosser Menge eingeathmet hatte. Trotz dieser wiederholten Aufnahmen grösserer Aethermengen in den Organismus war keine ernstere Störung der Gesundheit des Thieres bemerklich. Ebensowenig ergab die anatomische Untersuchung auch nur annähernd ähnliche Gewebsveränderungen, wie sie für die Thiere, welche längere Zeit Chloroform eingeathmet hatten, beschrieben worden sind, obschon es sich in keinem der betreffenden Versuche um so lange Zeit durchgeführte Inhalationen handelte, wie wir sie mit dem Aether durchgeführt haben.

Da dieser Versuch sich über 9 Tage ausdehnte, war auch hinlänglich Zeit verflossen, dass etwaige Folgen der Aethereinwirkung auf die Organe sich hätten ausbilden können. Nachdem selbst nach so ausgedehnten Aetherinhalationen eine Degeneration der Gewebe nicht zu Stande gekommen war, glaubten wir von weiteren Versuchen

an Hunden mit Einathmungen des Aethers Abstand nehmen zu können Doch schien es angezeigt, noch zu prüfen, ob nicht etwa bei subcutaner Beibringung des Aethers sich beim Hunde solche Veränderungen ausbildeten, wie sie Nothnagel beschrieben hat. Wir unternahmen dieserhalb an einem Hunde noch folgenden Versuch.

Versuch V.

Hund, männlicher Bastard, circa 1 Jahr alt, 4500 g schwer, erhält um 4 Uhr Nachmittags 13 g Aether unter die Haut gespritzt. Der Aether bildet grössere Beulen, die sich aber bald verstreichen lassen. Der Hund zeigt keinerlei Erscheinungen. Die am nächsten Tage vorgenommene Harnanalyse zeigt weder Eiweiss noch Zucker noch Gallenpigmentreaction. An ebendiesem Tage erhält er Morgens 9 Uhr 14 g, Nachmittags um 5 Uhr abermals 10 g Aether subcutan ohne jegliche Reaction. Deshalb wird zu der Darreichung grösserer Dosen geschritten, und dem Thiere am nächsten Mittag um 12 Uhr 18 g Aether subcutan beigebracht. Nach dieser starken Gabe zeigt das Thier Müdigkeit, doch ist dieselbe nur sehr wenig ausgesprochen. Nachdem dem Thiere dann noch am selbigen Abend und dem darauffolgenden Morgen je 10 g Aether injicirt worden waren, wurde dasselbe am Abend des darauffolgenden Tages, also am 5. Tage durch Durchtrennung der Medulla getödtet.

Der anatomische Befund ergiebt: An der Stelle, wo die Injectionen stattgefunden, zeigt sich das Unterhautzellgewebe gelb verfärbt und leicht ödematös durchtränkt. Im Uebrigen fanden sich keinerlei pathologische Veränderungen, namentlich nicht am Herzen, der Leber, an den Nieren und der quergestreiften Musculatur.

Also hatte auch die subcutane Application des Aethers, bei der wahrscheinlich in der Zeiteinheit eine grössere Menge Aether in den Säftekreis gelangte, keinerlei Organveränderungen im Gefolge.

Wir machten sodann noch einige Versuche an Kaninchen. Einige Versuche, in welchen die Thiere während der Narkose unerwartet verendeten, sollen hier nicht weiter beschrieben werden.

Wir verfuhren bei der Application des Aethers in gleicher Weise, wie es oben bei den Versuchen mit Hunden beschrieben worden ist.

Versuch VI.

Ein mittelstarkes, weibliches Kaninchen beginnt Morgens um 9 Uhr Aether einzuathmen; schon nach wenigen Minuten ist das Thier tief betäubt. Die Narkose wird dann ununterbrochen bis 12 Uhr fortgesetzt. Am Nachmittag ist das Thier ganz munter und zeigt keine krankhaften Erscheinungen. Am nächsten Tage wird um 9 Uhr mit den Aetherinhalationen fortgefahren. Auch jetzt gelingt es nach wenigen Minuten, das Thier tief zu betäuben und so zu halten bis 10 Uhr 16 Minuten, wo plötzlich die Athmung stillsteht, während das Herz noch kräftig weiter schlägt. Die sofort eingeleitete künstliche Athmung hatte, nachdem sie

circa 5 Minuten erfolglos gewesen war, die Wirkung, dass wieder vereinzelte Athemzüge von dem Thiere gemacht werden, die bald auch ergiebig und regelmässig werden, so dass um 10 Uhr 30 Minuten mit der Darreichung des Aethers fortgefahren werden kann. Die Narkose wird dann ohne weitere Unterbrechung bis 12 Uhr durchgeführt. Ebenso gelingt es auch am darauffolgenden Tage, das Thier ununterbrochen 3 Stunden, und zwar wieder von 9—12 Uhr in Aethernarkose zu halten. Auch zeigte sich das Thier am Nachmittag nach dieser letzten Narkose ganz munter. Am 3. darauffolgenden Tage wird es dann durch Durchtrennung der Medulla getödtet.

Bei der anatomischen Untersuchung des Thieres zeigen sich weder bei der makroskopischen noch bei der mikroskopischen Betrachtung der Organe, insbesondere des Herzens, der Leber und der Nieren, irgend welche Veränderungen, die als eine Folge der Aetherinhalationen angesehen werden könnten.

Wir machten sodann noch einen weiteren Versuch mit Aetherinhalationen an einem Kaninchen mit dem Bestreben, die Inhalationen noch längere Zeit auszuüben.

Versuch VII.

Ein starkes, männliches Kaninchen beginnt um 5 Uhr 30 Minuten Aetherdämpfe einzuathmen. Schon nach wenigen Minuten ist das Thier, welches sich anfangs heftig sträubte, narkotisirt. Die Narkose wird dann bis 7 Uhr 30 Minuten fortgesetzt, ohne dass irgendwie bedrohliche Erscheinungen eine Unterbrechung der Narkose nothwendig gemacht hätten. Am anderen Morgen zeigt das Thier keinerlei Erscheinungen; es ist munter, wie vor der Narkose, hat gefressen und nicht gebrochen. Es wird deshalb das Thier am Nachmittag einer weiteren Narkose ausgesetzt. Um 4 Uhr 30 Minuten wird mit derselben begonnen und dieselbe ohne jegliche Unterbrechung bis 8 Uhr durchgeführt. Auch am folgenden Morgen zeigt das Thier keinerlei krankhafte Erscheinungen, die auf die Einwirkung des Aethers hätten bezogen werden können. Nachdem deshalb Nachmittags von 5—8 Uhr und an dem darauffolgenden Morgen abermals von 10—12 Uhr das Thier fortwährend Aetherdämpfe eingeathmet hatte, wird es am folgenden Abend, wie die anderen Versuchsthiere, durch Durchtrennung der Medulla getödtet.

Die am folgenden Morgen vorgenommene Section ergiebt: Am Herzen makroskopisch nichts Pathologisches zu sehen. Die Leber ist dunkelbräunlichroth, von fester Consistenz, acinöse Zeichnung tritt stellenweise deutlich hervor, Centrum roth, Peripherie grau. Die Nieren zeigen nichts Pathologisches. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzens zeigen sich in vielen Fibrillen kleinste Fettkörnchen, aber nur stellenweise, dabei ist die Querstreifung überall gut erhalten. An der Leber zeigen sich an einzelnen Stellen, namentlich an denen, an welchen die Leberläppchenzeichnung deutlich hervortrat, viele grosse Fetttropfen, dabei sind aber die Zellen wohlerhalten und zeigen scharf begrenzte Contouren. Die Nieren lassen mikroskopisch keine krankhaften Veränderungen erkennen.

Obschon im vorstehenden Versuche die Inhalationen im Ganzen 10 Stunden 20 Minuten gedauert hatten, und sodann das Thier nach Beendigung der letzten Narkose noch über 30 Stunden gelebt hatte, war doch eine erhebliche, hier in Betracht kommende Degeneration parenchymatöser Organe nicht eingetreten. Die Veränderungen an der Herzmusculatur und an der Leber waren jedenfalls so unbedeutend, dass sie für die Möglichkeit einer tödtlichen Nachwirkung der Aetherinhalationen nicht herangezogen werden können.

Diesen Versuchen an Kaninchen schliesst sich noch einer an, in dem der Aether subcutan dem Versuchsthiere applicirt wurde.

Versuch VIII.

Ein starkes, weibliches Kaninchen erhält 6 Uhr Nachmittags 5 g Aether unter die Rückenhaut gespritzt. Nach wenigen Minuten tritt tiefes Coma ein, welches circa 2 Stunden lang anhält. Dann aber erholt sich das Thier rasch, ist bald wieder ganz munter und beginnt noch am selben Abend zu fressen. Der am anderen Morgen untersuchte Harn zeigt keine Gallenpigmentreaction, ausserdem enthält er kein Eiweiss und keinen Zucker. Am nächsten Morgen erhält das Thier, ebenso wie am Nachmittag, je 5 g Aether unter die Rückenhaut gespritzt; auch hier verfällt das Thier jedesmal in ein tiefes Coma, erholt sich aber jedesmal wieder. Nachdem dann am darauffolgenden Morgen abermals 5 g und am Nachmittag 8 g dem Thiere auf dem Wege der subcutanen Injection beigebracht worden sind, verfällt es nach dieser letzten starken Gabe wiederum in ein tiefes Coma, aus dem es nicht wieder erwacht, vielmehr nach 10 Minuten zu Grunde geht.

Die anatomische Untersuchung ergiebt von wesentlichen Befunden: Die Herzmusculatur erscheint makroskopisch unverändert; bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich einzelne Fibrillen, namentlich an den Papillarmuskeln, mit kleinsten Fettkörnchen durchsetzt, ohne dass jedoch die Querstreifung dadurch verdeckt worden sei. Die Leber lässt weder bei der makroskopischen noch mikroskopischen Untersuchung pathologische Veränderungen erkennen. Sie ist von gleichmässig brauner Farbe, die Leberläppchenzeichnung tritt nirgends hervor. Die Nieren sind gesund.

Also auch hier, trotz der Aufnahme grösserer Aethermengen in den Säftekreislauf, keine irgendwie ausgedehnte fettige Entartung der Organe.

Auch an Katzen machten wir sodann noch zwei Versuche.

Versuch IX.

Ausgewachsene Katze, Weibchen, beginnt um 6 Uhr Nachmittags Aether zu inhaliren; schon nach wenigen Minuten ist das Thier, welches sich anfangs heftig sträubte, tief betäubt. Diese tiefe Narkose wird ohne Unterbrechung bis 8 Uhr durchgeführt. Alsdann wird das Thier in den Stall getragen. Am nächsten Tage ist das Thier anscheinend ganz gesund,

nur ist es sehr scheu und widerspenstig. Am Nachmittag um 5 Uhr wird mit der Darreichung des Aethers fortgefahren und gelingt es auch jetzt nach wenigen Minuten, das Thier tief zu narkotisiren. Die Narkose wird, ohne dass einmal ausgesetzt wird, bis 8 Uhr fortgesetzt. Am nächsten Morgen erscheint das Thier viel ruhiger als am Tage vorher. Nachdem dann am Nachmittage die Aetherisirung des Thieres von 3 Uhr an ihren ruhigen Verlauf genommen, wird um 4 Uhr 50 Minuten die Respiration des Thieres unregelmässig und oberflächlich, um dann schliesslich ganz zu sistiren. Die sofort angestellte künstliche Athmung hat zur Folge, dass die Athemzüge wieder beginnen und bald ergiebig und regelmässig werden, so dass mit der Aetherisirung um 5 Uhr 20 Minuten fortgefahren werden kann. Nach 10 Minuten sistirt jedoch die Athmung plötzlich wieder, und gelingt es jetzt nicht, trotz aller angewendeten Mühe das Thier zu retten.

Folgendes war das Resultat der anatomischen Untersuchung: Die Herzmusculatur zeigt eine blassbraune, etwas röthliche Farbe, welche stellenweise einen Stich ins Gelbliche zeigt. Während der linke Ventrikel fest contrahirt ist, ist der rechte Ventrikel schlaff, seinen Inhalt bildet schwarzer Cruor. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich viele Fibrillen mit feinsten Fettkörnchen durchsetzt, ohne freilich die Querstreifung der Fibrillen völlig dadurch zu verdecken.

Die Leber ist mehr roth als braun und zeigt einzelne gelbliche Flecke bis zu Nussgrösse. Hier sind die Centra der Acini mehr roth, Peripherie gelb, aber auch im Uebrigen ist die acinöse Zeichnung vielfach zu erkennen, indem die Centra roth, die Peripherie mehr grau erscheint, mit einem Stich ins Gelbliche. Auf Durchschnitten verhält sich Alles ebenso. Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergiebt folgendes Resultat: Die Leberzellen sind vielfach mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen erfüllt, namentlich an den gelblichen Partien; sie haben stellenweise ihre Contouren vollkommen verloren. Auch das Epithel der feinen Gallengänge zeigt fettige Degeneration.

Das Gewebe beider Nieren erscheint auffallend blass und braungelb. In beiden sind, wie sich bei der mikroskopischen Untersuchung herausstellt, die Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen sowohl mit grossen als auch mit feinsten Fetttröpfchen erfüllt, ohne dass jedoch die Epithelien im Zerfall begriffen gewesen wären. Die Membrana propria, ebenso die Glomeruli lassen nur wenige Fetttröpfchen erkennen.

Die aus dem Zwerchfell entnommenen Muskelpartien, ebenso wie die den langen Bauchmuskeln und dem Quadriceps femoris entnommenen Stücke zeigen ebenfalls hier und da feinste Fettkörnchen.

Hier fand sich also ein ziemlicher Grad von fettiger Entartung der Herzmusculatur, der Leber und der Nieren, wenn auch keine annähernd so beträchtliche, wie sie als Folge der Chloroforminhalationen beschrieben wird.

Versuch X.

Starke ausgewachsene Katze, Weibchen, erhält Nachmittags 3 Uhr die Aethermaske vorgehalten und ist nach 10 Minuten tief betäubt. Die

Narkose verläuft ungestört bis 6 Uhr, dann wird das Thier, noch ohne jede Reaction, in den Stall getragen. Am nächsten Morgen ist das Thier, wenn auch scheu, doch ganz munter, und wird darum mit Darreichung des Aethers fortgefahren. Auch diese Narkose wird ohne Unterbrechung 3 Stunden lang von 9 Uhr 45 Minuten bis 12 Uhr 45 Minuten durchgeführt. Am Nachmittage zeigt das Thier keine krankhaften Erscheinungen. Nachdem dann am darauffolgenden Tage das Thier $2^1/_2$ Stunden, und zwar Nachmittags von 3 Uhr bis 5 Uhr 30 Minuten, und am darauffolgenden Tage 1 Stunde und 45 Minuten narkotisirt worden ist, wird es am nachfolgenden Tage durch Durchtrennung der Medulla getödtet. Auch nach den beiden letzten Narkosen war das Thier ganz munter erschienen und hatte gefressen.

Die am anderen Tage vorgenommene Section ergiebt Folgendes: Der linke Ventrikel ist contrahirt, der rechte ist schlaff. Den Inhalt bildet flüssiges Blut und wenig lockeres Gerinnsel. Die Herzmusculatur erweist sich bei der makroskopischen Betrachtung als normal. Die Leber ist im Ganzen braunroth gefärbt. An ihr ist die acinöse Zeichnung stellenweise erkennbar, indem die Centra röthlich, die Peripherie mehr grau erscheinen. Die Nieren erscheinen blass.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen die Muskelfibrillen des Papillarmuskels des Herzens sowie des Herzmuskels selbst hier und da kleinste Fetttröpfchen, doch ist die Querstreifung überall deutlich erhalten. Die Leberzellen zeigen vielfach grössere und kleinere Fetttröpfchen, doch sind die Contouren der Zellen und die Kerne noch deutlich zu erkennen. Die Nierenepithelien zeigen nur hier und da kleinste Fetttröpfchen. Die Körpermusculatur zeigt nichts Pathologisches.

Während diese Katze im Ganzen 10 Stunden 5 Minuten die Aetherdämpfe eingeathmet hatte, fanden sich doch bei ihr nur ganz geringe Spuren von fettiger Entartung.

Leider war es uns aus Mangel eines Versuchsthieres bis jetzt nicht möglich, einen weiteren Versuch an einer Katze anzustellen.

Stellen wir das Resultat der vorher beschriebenen Versuche zusammen, so finden wir, dass selbst bei längere Zeit durchgeführten und viele Tage wiederholten Aetherinhalationen keines der Thiere nach Beendigung der Narkose infolge der Einathmungen des Aethers zu Grunde ging. Sodann fand sich weder bei Hunden, noch bei Kaninchen eine hier in Betracht kommende Degeneration parenchymatöser Organe. Obschon diese Versuchsthiere Mengen von Aether eingeathmet hatten, wie sie selbst bei grössere Zeit in Anspruch nehmenden operativen Eingriffen am Menschen ausgeschlossen sind, wurden bei der Obduction der Thiere und bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe keine Folgeerscheinungen angetroffen. Bemerkenswerth ist auch, dass trotz der grösseren Aetherzufuhr und der langen Dauer der Narkose das Befinden der Thiere so wenig geschädigt

war, im Gegensatz zu dem nach länger andauernden Chloroformnarkosen zu beobachtenden Verhalten der Thiere. Die Thiere waren nach Vollendung der Narkose bald wieder munter und blieben es. Erbrechen, wie es nach den mit Chloroform behandelten Hunden beobachtet wurde, zeigte sich hier in keinem Fall. Die Fresslust war schon kurze Zeit nach der Narkose wieder vorhanden und blieb ungestört. In der geringen Störung des Allgemeinbefindens zeigen also unsere Versuche eine Uebereinstimmung mit der Beobachtung, welche man bei Verwerthung der Aethernarkose beim Menschen machte.

Was die beiden an Katzen angestellten Versuche anbelangt, so ist in der That bei der einen ein nicht unbedeutender Grad von fettiger Entartung angetroffen worden, während bei der anderen trotz viel längerer Dauer der Aetherinhalationen nur geringe Anzeichen einer solchen am Herzen und der Leber bemerklich waren. Ob bei Katzen die Gewebe etwa eine grössere Empfindlichkeit gegenüber der Aethereinwirkung besitzen, und daher bei ihnen leichter nach länger dauernden Einathmungen des Aethers eine fettige Entartung zu Stande kommt, lässt sich auf Grund dieser beiden Versuche nicht entscheiden, und muss diese Entscheidung ferneren Versuchen vorbehalten bleiben.

In Anbetracht der langen Zeitdauer, in der beide Thiere den Aether inhalirten, und der geringen Entwicklung der fettigen Entartung selbst in Versuch IX dürfen wir aber jedenfalls aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass die Gefahr einer fettigen Entartung durch die Aetheraufnahme selbst bei Katzen eine nicht bedeutende sein kann. Jedenfalls ist sie eine bedeutend geringere, als wie sie mit der eine längere Zeit andauernden Chloroformeinathmung verknüpft ist.

Wollen wir diese aus den Thierversuchen zu ziehenden Schlussfolgerungen auf den Menschen übertragen, so gelangen wir zu dem Resultat, dass die Gefahr einer tödtlichen Nachwirkung der Inhalationen des Aethers jedenfalls eine, wenn eine solche überhaupt existirt, geringe ist. Jedenfalls ist die Gefahr, dass selbst nach länger dauernden Inhalationen des Aethers eine tödtliche Nachwirkung derselben eintreten könne, eine um vieles geringere, als wie sie für länger dauernde Chloroforminhalationen angenommen werden muss.

Die Möglichkeit, dass bei besonders zur fettigen Entartung disponirten Individuen oder bei solchen, bei denen schon durch anderweitige krankhafte Vorgänge eine fettige Entartung eingeleitet ist, länger dauernde Aetherinhalationen eine das Leben gefährdende fettige Entartung zur Folge haben könnten, ist deshalb nicht auszuschliessen.

Zum Schluss erfülle ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Ungar für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie seine gütige Unterstützung durch Rath und That meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Zugleich erlaube ich mir Herrn Geheimrath Professor Dr. Binz für die gütige Erlaubniss, im pharmakologischen Institut vorstehende Untersuchungen vornehmen zu dürfen, meinen verbindlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

II.

Aus der königl. med. Universitäts-Poliklinik zu Königsberg i. Pr.

Beitrag zur Lehre von der artificiellen Albuminurie.

Von

Dr. Albert Seelig,

Assistenzarzt.

In einer früheren Mittheilung über den mikroskopischen Befund in Nieren nach Thoraxcompression [1]) wurde die Vermuthung ausgesprochen, dass die hier erzeugte Albuminurie auf einer Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes in den Nieren beruhe. Gestützt wurde diese Annahme einerseits durch die experimentell festgestellte Erniedrigung des Blutdrucks in der Carotis während der Compression des Thorax, andererseits durch die Oertlichkeit der Eiweissausscheidung bei der Thoraxcompression, nämlich in den Glomerulis, d. h. ebenda, wo sie von Senator nach kurzdauernder Nierenarterienligatur beschrieben ist. Der letztere Befund konnte natürlich nur, so zu sagen, cum grano salis zum Vergleiche beider Vorgänge herangezogen werden; denn in den Versuchen Senator's lagen die Verhältnisse viel einfacher, und die Beeinflussung der Circulation in der Niere war eine directe; bei den unsrigen handelt es sich um eine allgemeine in der Carotis nachgewiesene Blutdruckerniedrigung. Es blieb daher zu erweisen, dass die vorausgesetzte Uebereinstimmung auch im mikroskopischen Befunde thatsächlich und in vollem Umfange bestehe, d. h. es kam darauf an, die Nieren nach Gefässunterbindung in derselben Weise zu untersuchen, wie dies nach Thoraxcompression geschehen war. Hierbei sind wir zu Resultaten gelangt, die zum Theil von denen früherer Bearbeiter desselben Gegenstandes (Posner, Litten, Senator) abweichen, zum Theil dieselben ergänzen.

Die Versuche wurden an Kaninchen in tiefer Chloralnarkose, nur 2 mal an Hunden mit denselben Ergebnissen, angestellt. Die Gefäss-

1) Vgl. Schreiber, Berliner klin. Wochenschrift. Bd. VIII. 1890. Sitzungsberichte der Königsberger medicinischen Gesellschaft. A. Seelig, Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. 1890.

unterbindung geschah vom Rücken her unter Schonung des Peritoneums; einige Male wurden zum Vergleiche die Gefässe auch von der Bauchseite aus aufgesucht. Die Unterbindung derselben dauerte je nach Absicht circa 10—15 Minuten oder 2 Stunden; dann wurde die Niere ohne Lösung der Ligatur rasch herausgenommen und nach Feststellung des Verschlusses des unterbundenen, der Durchgängigkeit des nicht ligirten Gefässes gekocht, bezw. unter Behandlung mit Sublimat und Nachhärtung in Alkohol zur weiteren Untersuchung vorbereitet.

Unterbindet man die Nierenarterie für 15 Minuten und exstirpirt dann rasch das Organ, so ergiebt die makroskopische Betrachtung eine Vergrösserung und geringe Dunkelfärbung desselben. Auf dem Durchschnitte erscheint die Rinde leicht hyperämisch, die Markschicht von normalem Aussehen. Dem makroskopischen Bilde entspricht das mikroskopische vollständig; denn abweichend vom Normalen erscheinen die Glomeruli fast ausnahmslos deutlich hyperämisch, so dass dieselben schon bei schwacher Vergrösserung als leicht goldgelb getönte Körper hervortreten; bei starker Vergrösserung sieht man die Glomerulusschlingen strotzend mit rothen Blutkörperchen gefüllt. Auffallend ist ferner eine ausgesprochene Capillarinjection zwischen den gewundenen Harnkanälchen, die besonders stark in der nach der Kapsel zu gelegenen Glomerulusschicht ist. Diese Injection nimmt, je näher man der Grenzschicht kommt, mehr und mehr ab und ist in der Grenzschicht selbst bereits vollständig verschwunden. Eine Hyperämie der Markschicht ist nirgends nachweisbar. Ausser der Rindencapillarinjection fällt eine starke Füllung und Erweiterung der zwischen den Harnkanälchen gelegenen grösseren Gefässe auf; soweit nach dem Bau zu entscheiden ist, sind es meistens erweiterte Venen. Auch diese Injection findet sich nicht mehr in der Grenz-, bestimmt nicht in der Markschicht. Dieser Befund, ausgesprochene Hyperämie der Rindenschicht bei normaler Blutversorgung des Markes, steht im Gegensatze zu dem, was Litten[1]) darüber berichtet.

„Wir finden", sagt Litten, „unter diesen Umständen (nach Unterbindung der Nierenarterie) die Niere grösser und intensiv hyperämisch, wobei zu bemerken ist, dass die Hyperämie stets zuerst an der Grenzschicht des Markes beginnt und an den Pyramidenbasen ihre grösste Intensität erreicht." Es handelt sich bei dieser Beschreibung offenbar um Veränderungen nach zweistündiger Ligatur, wie aus der späteren

1) Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. I.

Bemerkung [1]): „Indess genügen gewöhnlich schon 2 Stunden, um die Hyperämie und die Volumenszunahme auf das Deutlichste zu demonstriren" hervorgeht. — Kann sich nun die Verschiedenheit unserer Befunde und derer Litten's aus der verschiedenen Dauer der Arterienligatur erklären? Litten versucht die von ihm beschriebene Hyperämie aus den anatomischen Verhältnissen der Blutvertheilung in der Niere herzuleiten. Er constatirt nämlich, dass in der Rindenschicht im Gegensatze zu der Markschicht eine viel leichtere venöse Abfuhr und viel bedeutendere und unter höherem Drucke stehende arterielle Zufuhr statt hat. Erstere wird in der Rindenschicht durch die zahlreichen Sternvenen vermittelt, während in der Markschicht sehr lange verwickelte venöse Bahnen sind, die schliesslich alles venöse Blut durch die Vena renalis durchschicken müssen; letzteres geschieht für die Rinde direct durch die bekannten Collateralen, während „das gesammte Blut, das zum Marke strebt, unter einem sehr geringen Drucke steht, da es nicht aus denjenigen Capillaren stammt, welche direct von Arterien gespeist werden, sondern nur aus den Rindencapillaren, in welche sich jene Anastomosen auflösen". [2])

Aus diesen anatomischen Angaben geht also zweifellos hervor, dass die Rinde reichlicher mit Blut versorgt ist, als das Mark, und dieses scheint für die kurzdauernde Arterienligatur das Ausschlaggebende zu sein, während die schwerere resp. leichtere Abfuhr des Blutes durch die Venen bei der kurzen Zeitspanne der Circulationsstörung noch nicht in Betracht kommen dürfte. Die Rindenschicht erhält nämlich bei der kurzdauernden Arterienunterbindung eine grosse Masse Blut, so dass dieselbe bei dem so herabgesetzten Blutdrucke und der erst allmählichen Accomodation der Capillaren an die ungewohnte Circulation trotz der zahlreichen Kapselvenen in den Zustand arterieller Hyperämie gerathen muss, während das Mark in dieser kurzen Zeit infolge der oben beschriebenen verwickelten Wege der arteriellen Zufuhr gar nicht oder wenigstens in sehr geringem Grade mit Blut versorgt wird und so für kurze Zeit gleichsam anämisirt ist. Bei länger dauernden Unterbindungen (2 Stunden) mögen dann die circulatorischen Verhältnisse, wie sie Litten beschreibt, in ihre Rechte treten — aber nur zum Theil; denn nach unseren Beobachtungen war zwar nach dieser Zeit eine stärkere Hyperämie in der Mark- als in der Rindenschicht, aber letztere war gleichfalls deutlich blutüberfüllt, besonders waren es die Glomeruli; und auch das

1) Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. I.

2) l. c. S. 141.

muss hier nochmals betont werden, dass der Beginn der Hyperämie nicht, wie Litten sagt, in der Grenzschicht statthat, sondern vielmehr in der Rindenschicht.

Ein ganz anderes, ja ein direct entgegengesetztes Bild giebt die 10 Minuten währende Unterbindung der Nierenvene. Makroskopisch betrachtet erscheint die Niere vergrössert und hyperämirt. Auf dem Durchschnitte hebt sich die stark injicirte Markschicht von der normal aussehenden Rindenschicht deutlich ab. Mikroskopisch fällt zuerst schon bei schwacher Vergrösserung die stärkere Blutüberfüllung in der Markschicht auf. Man sieht in Schnitten, die parallel den geraden Harnkanälchen verlaufen, zwischen letzteren langgestreckte, stark erweiterte Gefässe, die zum Theil die Kanälchen comprimiren. Je weiter man nach dem Hilus heruntersteigt, um so stärker die Hyerämie. Macht man Schnitte senkrecht zu den Harnkanälchen, so erscheinen die einzelnen Tubuli gleichsam umgeben von einem Kranze erweiterter Gefässchen. Geht man nun von der Markschicht nach der Rinde zu, so sieht man in der Grenzschicht wohl noch vereinzelte hyperämische Stellen, die jedoch immer seltener werden, um sich schliesslich in der Rindenschicht — bis auf sehr seltene, vereinzelte, etwas hyperämische gelblich gefärbte Glomeruli — gänzlich zu verlieren. Es ist hier also gerade das umgekehrte Verhältniss wie bei der kurzdauernden Arterienligatur: Hyperämie der Markschicht bei normaler Blutvertheilung in der Rinde. — Diese Verhältnisse sind so prägnant, dass es Jedem leicht fällt, selbst bei schwacher Vergrösserung aus dem mikroskopischen Bilde die betreffende, experimentell bewirkte Circulationsbehinderung abzulesen.

Nicht so klar liegen die Befunde, wenn man die Gefässe von der Bauchseite unterbindet. Es kommt dann nämlich auch bei der Arterienligirung zu einer Hyperämie der Markschicht. Ob der Reiz, den die Operation setzt, und die Verletzung des Peritoneums sofort zu einer starken Blutüberfüllung der Baucheingeweide in toto und damit zugleich zu einer solchen in der Niere führt, wage ich nicht zu entscheiden.

Nachdem wir so einen deutlichen Unterschied der Circulationsveränderung bei Arterien- resp. Venenligatur constatirt haben, wollen wir die unter denselben Verhältnissen auftretende Eiweissausscheidung betrachten.

Senator[1]), der zuerst bei kurzdauernden Arterien- und Venenunterbindungen die Eiweissausscheidung untersucht hat, sagt,

1) Albuminurie. II. Aufl. S. 67 u. 73.

dass im ersteren Falle die Ausscheidung ausschliesslich in den Müller'schen Kapseln, im letzteren in den geraden Harnkanälchen auftritt. Der Nachweis von Eiweiss geschah — wie bei unseren Versuchen — nach dem Posner'schen Verfahren. — Wir konnten in Betreff der Localisation der ausgeschiedenen Massen vollständig den Angaben Senator's entsprechende Befünde erheben, jedoch dürften die Massen selbst mit den von Posner[1]) beschriebenen Eigenschaften des coagulirten Eiweisses nicht übereinstimmen. Posner sagt nämlich, dass das Albumen mikroskopisch als „eine feingekörnte farblose" Ablagerung[2]) sich darstelle, und ich muss voraussetzen, dass Senator ein gleiches Bild bei seinen Versuchen gefunden hat, an welchem die von ihm gesehenen ab und an spärlichen Blutkörperchen nichts geändert haben dürften. Auch wir haben bei den Versuchen mit Thoraxcompression constant diese farblosen feinkörnigen Massen gesehen und so beschrieben, ganz anders aber nach Unterbindungen. Hier nämlich, d. h. nach kurzdauernden Arterienunterbindungen, findet man kranzartig zwischen der Kapsel und den blutüberfüllten Glomerulusschlingen — und zwar nur an diesen Stellen — eine eiweissähnliche körnige Masse von ausgesprochen gelbem Farbentone. Bei genauester Prüfung dieser Massen — sei es an Präparaten der gekochten Niere, sei es an denen nach Sublimatbehandlung und nachfolgender Doppelfärbung mit Eosin-Hämatoxylin — gelingt es weder Blutkörperchen noch die Schatten derselben in ihnen nachzuweisen, während solche in den Glomerulusschlingen und in den Gefässen deutlich und leicht erkennbar sind. Man trifft die beschriebenen Ausscheidungen im Ganzen recht spärlich. Feinkörniges farbloses, dem Posner'schen Bilde entsprechendes Eiweiss fand ich nur einmal in einem Kapselraum, trotz zahlreich durchsuchter Präparate. Bei der kurzdauernden Venenunterbindung sah ich dieselben gelben Massen, und zwar ausschliesslich in den geraden Harnkanälchen und wiederum im Ganzen nur spärlich; daneben jedoch an einzelnen Schnitten, die aus den tieferen Theilen der Pyramiden stammten, neben oder in den beschriebenen Coagulis deutliche Blutkörperchen. Auch hier traf ich ein oder zwei Male reines schneeweisses Eiweiss in den Harnkanälchen. Hinsichtlich der Ausscheidungsmassen ist der mikroskopische Befund in Nieren nach 2stündiger Arterienunterbindung nicht anders[3]), d. h. auch

1) Studien über pathol. Exsudatbildung. Virchow's Archiv. Bd. LXXIX.

2) Nur selten fanden sich hämorrhagische Ausscheidungen nach 2stündiger Arterienligatur.

3) Zweistündige Venenunterbindungen sind wegen der dabei auftretenden Blutungen zur Entscheidung unserer Frage nicht geeignet.

hier konnte ich nur die oben beschriebenen gelblichen Ausscheidungen finden, nirgends jedoch wie bei der Thoraxcompression „feinkörniges“ nicht gelbgefärbtes, eher weisslich erscheinendes Eiweiss. Was stellen nun die beschriebenen gelblichen Massen dar? Die deutliche gelbe Färbung spricht für Blutfarbstoff, doch gelingt es niemals bei Anwendung verschiedener Methoden, Blutkörperchen oder Schatten derselben in den Exsudatmassen nachzuweisen, während solche in denselben Präparaten an anderen Stellen, z. B. in den Glomerulusschlingen oder in den Gefässen, deutlich erhalten sind. So bleibt, falls man sich dieser Deutung zuneigte, nur übrig, anzunehmen, dass sich die Blutkörperchen nach Austritt aus den Gefässen so veränderten, dass nicht einmal ihre Schatten kenntlich blieben. Man müsste dann aber doch auch nach Arterienligatur — bei Venenligatur ist es selbstverständlich — Blutkörperchen im Urin nachweisen können, was aber nicht gelang. Schliesslich könnte man noch an eine Hämoglobinurie denken. Mikroskopisch sehen die Massen ähnlich den Bildern bei derselben aus, wie ich mich an Nieren von Kaninchen überzeugte, die durch subcutane Glycerininjection hämoglobinurisch gemacht worden waren; jedoch gelang es nicht, in dem Urin nach Unterbindungen Hämoglobin nachzuweisen.

Sind wir auch betreffs der Natur der vorgenannten gelben Massen zu keinem sicheren Resultate gelangt, so können wir doch jedenfalls als sicher annnehmen, dass letztere in naher Beziehung stehen zu gefärbten Blutbestandtheilen; sei es dass es sich hier um Hämoglobin, sei es um durch Diapedesis ausgetretene und veränderte Blutkörperchen handelt.

Und so finden wir die Folgen der Gefässligirungen und die der Thoraxcompression durch zweierlei in den Nieren mikroskopisch unterschieden, nämlich durch die Blutvertheilung, sowie durch die Beschaffenheit der Ausscheidung:

Nach kurzdauernder Arterienunterbindung — denn nur diese können wir zum Vergleiche heranziehen — findet man eine deutliche Hyperämie, und zwar in der Rindenschicht, nach Thoraxcompression eher ein anämisches Aussehen, jedenfalls keine Zeichen von arterieller Blutüberfüllung; nach ersterer fast goldgelbe, etwas grobkörnige Ausscheidungen, nach letzterer feinkörnige, ungefärbte Eiweissmassen. Somit bleibt als einzige Uebereinstimmung der Befunde nach Arterienligatur und Thoraxcompression nur die Localisation der Ausscheidungen übrig, welche mit noch grösserer Vorsicht, als dies früher bereits geschehen, für die Erklärung der Thoraxcompressionsalbuminurie herangezogen werden dürfte.

Aus den vorangestellten, vergleichenden Untersuchungen durfte man erschliessen, dass nach Thoraxcompression im Gegensatz zu den Folgen der Arterienunterbindung die Störungen der circulatorischen Verhältnisse in der Niere so geringe sind, dass sie sich wohl noch, so zu sagen, in den physiologischen Grenzen bewegen, während nach letzterer bereits deutlich ausgesprochene pathologische Veränderungen der Gefässwandungen auftreten. Für diese, wissenschaftlich nicht gleichgültige Annahme erhoffte ich eine Bestätigung zu erhalten, indem ich Stoffe in den allgemeinen Kreislauf einführte, die durch die Niere zur Ausscheidung gelangen. Als passendste Methode zu diesem Zwecke erschien uns die Selbstinjection mit indigschwefligsaurem Natron nach Heidenhain, die auch Litten in seiner oben citirten Arbeit angewandt hat. Um diese Methode für uns nutzbar zu machen, galt es erst sich zu überzeugen, wie die Ausscheidung des Farbstoffs in den Nieren vor sich geht, speciell zu welchem Zeitpunkt derselbe in die Glomerulusgefässe gelangt und wie lange er sich dort aufhält; aus den bekannten Versuchen, bei denen die Nieren erst nach Entleerung blau verfärbten Urins untersucht worden waren, liess sich Obiges nicht erschliessen.

Zu diesem Zwecke untersuchten wir die Nieren zuerst 2, 5, 7, 12 und 25 Minuten nach der Injection. In letzterem Falle war der Urin bereits leicht gebläut.

Die Versuchsanordnung war die bekannte. Es wurden 25 ccm Farbstoff in die Vena jugul. injicirt und dann entsprechend der gewünschten Versuchsdauer Alkohol durch die Nierenarterie zur Fixirung nachgespritzt.

Sämmtliche Experimente sind an chloralisirten Kaninchen ausgeführt.

Nimmt man die Niere 2 Minuten nach der Injection heraus, so sieht man makroskopisch eine leichte Bläuung, die sich besonders fleckweise an der Nierenkapsel markirt. Auf dem Durchschnitt findet man vereinzelte ganz feine blaue Pünktchen, die sich unregelmässig auf der Schnittfläche der Rindenschicht vertheilen. Der übrige Theil der Niere hat normale Färbung.

Mikroskopisch bietet sich folgendes Bild dar: Am äusseren Rande der Rinde sind vereinzelte kleine korkzieherartige blaue Streifen — wohl Gefässchen — und spärliche vollständig mit Farbstoff gefüllte Glomerulusschlingen; nirgends aber ist ein Uebertritt desselben in den Kapselraum sichtbar. Daneben sind hier und da kleinere oder grössere Gefässe mit der gefärbten Masse vollgestopft. In den gewundenen oder geraden Harnkanälchen ist kein Farbstoff vorhanden

Nimmt man die Niere erst nach 5, resp. 7 Minuten heraus, so hat sich das makroskopische Bild schon etwas verändert. Die Niere erscheint äusserlich deutlich diffus blau, und auf dem Durchschnitt treten ausser vereinzelten blauen Pünktchen in der Rindenschicht auch schon spärliche in der Markschicht auf.

Mikroskopisch: vereinzelte Glomeruli enthalten noch Farbstoff in reichlicher Menge, in ihrer Mehrzahl jedoch nur kleine punktförmige, zerstreute Ablagerungen. Die gewundenen Harnkanälchen sind bereits zahlreich gebläut, den Farbstoff theils in den Epithelien, theils im Lumen der ersteren bergend. Die geraden Harnkanälchen sind noch leer. Zwischen den Tubuli contorti, besonders auf Querschnitten, trifft man zahlreiche kleine blaue Punkte, wohl mit Farbstoff gefüllte Capillaren. Wartet man noch länger — bis 25 Minuten nach der Injection —, so sind die Glomeruli fast leer, dagegen die gewundenen und geraden Harnkanälchen bereits deutlich mit Farbstoff gefüllt. Nirgends aber fand ich das indigschwefeligsaure Natron in den Kapselräumen ausgeschieden, was mit den Angaben von Heidenhain übereinstimmt. Wie verhalten sich nun solcherweise injicirte Nieren nach Thoraxcompression? Wir haben hier zwei Versuchsreihen angestellt: erstens haben wir die Injection während und zweitens eine halbe Stunde nach der, beiläufig 20 Minuten angehaltenen, Compression vorgenommen. In beiden Fällen kamen wir zu demselben Resultate. Die Nieren verhielten sich nämlich genau wie normale. Besonders sei hervorgehoben, dass sich in den mit feinkörnigem Eiweiss gefüllten Kapselräumen nirgends Farbstoff fand, dass derselbe aber an den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen deutlich nachzuweisen war.

Etwas complicirter gestalten sich die Verhältnisse nach kurzdauernder, circa 15 Minuten angehaltener Arterienligatur. Hier haben wir die Experimente dahin variirt, dass wir die Nieren erstens sofort nach Lösung der Ligatur injicirten, zweitens 4 Stunden, bezw. 24 Stunden nach derselben.

Betrachtet man eine Niere, die sofort nach Lösung der Arterienligatur injicirt und nach etwa 10—20 Minuten[1]) exstirpirt worden ist, so fällt sofort die ausserordentlich geringe Bläuung, besonders im Gegensatz zu der nicht ligirten Niere auf. Man sieht nämlich nur vereinzelte blaue Stellen an der Kapsel durchschimmern. Mikroskopisch findet man ein entsprechendes Verhalten. Nur vereinzelte Glomeruli erscheinen mit geringen Farbstoffniederschlägen angefüllt, und

1) Farbstoffinjectionen nach Gefässligatur an den Nieren scheinen auf die betreffenden Thiere deletär zu wirken; denn wurde mit der Exstirpation der injicirten Nieren länger als 20 Minuten gewartet, so erlagen die Thiere oft dem Eingriff.

in selteneren Fällen findet sich auch ein wenig indigschwefeligsau
Natron in den gewundenen Harnkanälchen. Es sind — was auch sch
Litten betont — jedenfalls nur diejenigen Theile der Niere von
Injectionsflüssigkeit durchtränkt, die noch eine Circulation — w
auch nur eine geringe — haben, d. h. diejenigen Theile, welche
Collateralen versorgt werden.

Erfolgt die Injection 4, bezw. 24 Stunden später, so findet n
makroskopisch wohl eine deutlichere Blaufärbung der Niere, a
noch bei Weitem nicht der gleich auf der nicht unterbundenen Se
Das mikroskopische Bild verhält sich conform. Während in der n
malen, nicht ligirten Niere der Farbstoff das ganze Organ glei
mässig durchdrungen und schon in die geraden Harnkanälchen
getreten ist, zeigt sich in der ligirt gewesenen das indigschw
ligsaure Natron nur spärlich in den Glomeruli und in gewunde
Harnkanälchen, und auch hier nur fleckweise. Nirgends wiederum
Uebertritt des Farbstoffs in die Glomeruluskapsel. Aus diesem letz
Befunde geht also mit Deutlichkeit hervor, dass nach dem kurzdau
den Eingriff einer Ligatur von circa 15 Minuten sogar noch nach 24 St
den die Circulation nicht vollständig wiederhergestellt ist.

Uebersehen wir die Resultate der letzten Versuchsreihen, so
stätigen sie vollständig unsere oben angeführte Beobachtung.
lehren, dass selbst nur kurzdauernde Arterienligatur in den Nie
einen schweren Eingriff darstellt, welcher bedeutende direct pat
logische Störungen in ihnen setzt im Gegensatze zur Thoraxcomp
sion, und dass diese letztere daher als einzige Methode zur exp
mentellen Erzeugung einer Albuminurie gelten darf, welche auf kei
gröberen, jedenfalls aber rasch vorübergehenden und noch in
Grenzen physiologischen Geschehens liegenden Circulationsstörun
in der Niere beruht.

III.

Einige Versuche über Gummilösung als Nährflüssigkeit für das Froschherz.

Von

Stud. med. F. Öhrn,
Upsala, Schweden.

In seiner interessanten Abhandlung „Ueber den Einfluss der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeiten auf die Thätigkeit des Froschherzens“ [1]) hat Albanese Versuche mitgetheilt, welche zeigen, dass eine 2 proc. Gummilösung mit 0,6 proc. NaCl und ein wenig Na_2CO_3, wenn sie nur stets mit Sauerstoff gesättigt wird, eine sehr gute Nährflüssigkeit für das Froschherz darbietet. Als nothwendige Eigenschaften der guten Nährflüssigkeit werden hervorgehoben: ein genügender Gehalt an Sauerstoff, Isotonie der Flüssigkeit, eine geringe Alkalescenz derselben und ein gewisser Grad von Viscosität.

Dass eine Flüssigkeit von der erwähnten Zusammensetzung eine vortheilhafte, das Herz auch auf die Dauer nicht beschädigende künstliche Circulationsflüssigkeit ausmacht, ist durch die Versuche Albanese's über alle Zweifel gehoben. Gegen den Ausdruck „Ernährungsflüssigkeit“ wurde gelegentlich [2]) der Einwand gemacht, dass — weil das Blut vor dem Zusatz von Gummilösung nicht sorgfältig ausgewaschen wurde — die Blutreste möglicher Weise die eigentliche Nahrung des Herzens darboten. Bei der gewöhnlichen Anordnung der Versuche mit dem Williams'schen Apparate, womit Albanese gearbeitet hat — also mit Canüle nur durch Aorta in der Herzkammer —, bleiben vielleicht Blutreste zurück, besonders in den Vorhöfen; auch ist möglicher Weise die viscöse Gummilösung nicht so gut im Stande, die Blutreste wegzuschwemmen, wie z. B. die physiologische Kochsalzlösung.

Obgleich es a priori wenig wahrscheinlich erschien, dass der erwähnte Umstand eine grössere Rolle gespielt hätte, habe ich jedoch — weil eine ganz analoge Bemerkung schon früher gegen die bekannten Froschherzversuche Gaule's [3]) gemacht worden ist —, einer

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. 1893. S. 297—312.

2) Bei einer Discussion in dem Verein der Aerzte zu Upsala. November 1893.

3) Vgl. Tigerstedt, Lehrb. d. Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893. S. 188.

Aufforderung des Herrn Privatdocent Dr. Santesson folgend, die Sache einer experimentellen Prüfung unterworfen. Und da meine Prüfungsversuche auch in anderer Richtung etwas Interesse darzubieten schienen, habe ich sie hier kürzlich mittheilen wollen.

Meine Aufgabe war also, zu untersuchen, in wie weit die Albanese'sche Gummilösung im Stande ist, das mit physiologischer Kochsalzlösung vollständig ausgespülte, beinahe oder gänzlich zum Stillstand gebrachte Froschherz wieder zu Thätigkeit zu bringen. Fängt das so ausgespülte Herz bei Zusatz von Gummilösung wieder an zu schlagen, sind offenbar etwaige Blutreste nicht als Nahrung nothwendig. Die vollständige Ausspülung ist aber nicht nur einer Entfernung von Blutresten gleich zu setzen; sie führt auch sicher zu einer mehr oder weniger tiefgehenden Beschädigung des Herzens. Diese Beschädigung hängt wohl von mehreren Factoren ab: Auch wenn man von Zeit zu Zeit in die Kochsalzlösung Sauerstoff hineinleitet, wird doch wahrscheinlich das Herz allmählich anfangen an Sauerstoffmangel zu leiden. Ausserdem ist wohl anzunehmen, dass die Kochsalzlösung gewisse Stoffe (wie Eiweiss, andere Salze als NaCl u. dgl.) aus der Substanz des Herzens auslaugt, wodurch dieses Organ natürlich leidet. Wenn zuerst die Blutreste in der Cavität des Herzens fortgeschwemmt sind und dazu die Substanz desselben in einem gewissen Grade ausgelaugt ist, dann steht das Herz — wenigstens zum Theil aus Mangel an Nahrung — still. Eine Flüssigkeit, die ein solches Herz wieder für etwas längere Zeit (und nicht nur momentan infolge z. B. einer directen Reizung des Herzmuskels) in gute Thätigkeit versetzen kann, besitzt nicht nur die Eigenschaften einer unschädlichen Circulationsflüssigkeit — sie bringt eine Restitution der aufgehobenen Functionsfähigkeit des Organs mit sich. Eine solche Restitution hängt vielleicht zum Theil von Aufhebung des Sauerstoffmangels, zum Theil aber auch wahrscheinlich von einer wirklichen Zufuhr von Nahrung ab, die das ausgelaugte Herz nöthig hat, um wieder arbeiten zu können. Diejenige Flüssigkeit, welche in der Art restituirend wirken kann, verdient auch, meiner Meinung nach, den Namen „Ernährungsflüssigkeit" im eigentlichen Sinne des Wortes.

Dass wir in dem Blute eine solche wahre Nährflüssigkeit besitzen, haben Kronecker und Stirling[1]) schon längst nachgewiesen. Wie sich die Albanese'sche Gummilösung in der Beziehung verhält, war es meine Aufgabe zu studiren. Um die zu untersuchenden Eigenschaften der Gummilösung besser hervortreten zu lassen,

1) Festschrift für Carl Ludwig 1875.

habe ich nach der Prüfung der Gummimischung Blut zugeführt, um zu sehen, ob das Herz sich damit besser erholte.

Meine Versuche sind im November und December 1893 in dem physiologischen Laboratorium zu Upsala ausgeführt. Den Herren Prof. Holmgren und Laborator Dr. Öhrwall ist es mir eine angenehme Pflicht für Platz in dem Laboratorium meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Die Herzen stammten theils von R. temporaria, theils von R. esculenta. Das ganze Herz wurde in gewöhnlicher Art nach Unterbindung aller Gefässe herauspräparirt, Cantile durch die eine Aorta in die Kammer hineingeführt und das Präparat an den Williamsschen Apparat befestigt. Die Contractionen wurden nicht registrirt, sondern an der Volumröhre[1]) in Bezug auf Frequenz und Volumina beobachtet. Das kleine Gefäss, worin das Herz sich befand, nebst einem Theil der Volumröhre wurde immer mit Kochsalzlösung angefüllt. Bei der Ausspülung mit Kochsalzlösung wurde immer frische Lösung zugeführt; was das Herz passirt hatte, wurde weggeworfen. Etwa jede 5. oder 10. Minute wurde sowohl in Kochsalz- als in Gummilösung während einer kurzen Weile ein Strom von Sauerstoff eingeleitet (aus einem Eisencylinder von Dr. Theodor Elkan in Berlin; für die Gelegenheit, diese bequeme Sauerstoffquelle zu benutzen, bin ich auch zu Dankbarkeit verpflichtet).

Die Versuche, aus deren Protokollen ich jetzt Auszüge folgen lasse, sind in der Art in Reihenfolge geordnet, dass diejenigen Versuche, welche das für die Gummilösung günstigste Resultat gegeben, zuerst angeführt werden; nachher folgen die Fälle, bei welchen die Gummilösung nur geringe und zuletzt gar keine Erholung bewirkt hat.

Versuchsbeispiele:

Versuchsnummer u. Froschart	Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen[2]) in mm	Bemerkungen
I R. esculenta	11 h 45 m	35	13	Herz mit 0,6 proc. Kochsalzlösung gespeist.
	12 h 5 m	32	4	Lösung filtrirt durch das Herz.
	15 m	32	0,5	Nur Vorhofspulse.
	30 m	30	0,5	Nur Vorhofspulse.
	39 m	—	—	Gummilösung hinzugefügt.
	40 m	15	30	Vorhöfe schlagen doppelt schneller als die Kammern.
	50 m	26	17	

1) Der angewandte Apparat war von der in dem pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg jetzt am meisten benutzten Construction. Vgl. Santesson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. 1893. S. 324, Fig. 1 D. (Schematische Abbildung.)

2) In Millimeter Scalatheile der Volumröhre.

Versuchs-nummer u. Froschart	Zeit	Puls-frequenz in 1 Min.	Puls-volumen in mm	Bemerkungen
I (Fortsetzung) R. esculenta	1 h — m	24	14	Frequenzsprung; Volumina gleic
	4 m	12	25	bedeutend vergrössert.
	20 m	12	21	Vorhöfe schlagen 3 mal schneller Kammer.
	24 m	—	—	Frisches Blut (1 Theil Rind 2 Theile 0,6 proc. Kochsalzlösun
	25 m	28	13	
	38 m	34	15	Herzaction wie im Anfang des Ver
II R. esculenta	12 h 52 m	42	3	Kochsalzlösung.
	1 h — m	34	2	Herz stark erschlafft.
	5 m	—	—	Gruppen.
	12 m	—	—	Stillstand
	13 m	—	—	Gummilösung.
	17 m	—	—	Vorhofpulse.
	18 m	28	12	Das ganze Herz pulsirt.
	22 m	27	20	
	48 m	29	19	
III R. esculenta	12 h — m	—	—	Kochsalzlösung. Regelmässige action.
	15 m	20	2	
	20 m	20	1	
	22 m	—	—	Gummilösung.
	25 m	12	65	
	28 m	18	62 (Maximum)	Unregelmässig, abwechselnd mit kl Pulsen, bei welchen eine ringfö Einschnürung der Kamme hervortritt.
	45 m	17	54	Beinahe gleich grosse Pulse; „Rin schwunden.
	47 m	—	—	Kochsalzlösung.
	50 m	—	2 (!)	
	52 m	—	—	Frisches Blut.
	54 m	8	38	Regelmässig.
	1 h 7 m	24	32	
IV R. temporaria	12 h 20 m	22	42	Kochsalzlösung.
	35 m	21	17	
	48 m	6	10	
	50 m	—	—	Stillstand, starke Erschlaffung.
	55 m	—	—	Gummilösung.
	1 h — m	—	—	Zwei kleine Pulse.
	4 m	18	12	
	5 m	14	20	
	10 m	—	—	Vorhöfe platzen.
V R. esculenta	11 h 47 m	19	35	Kochsalzlösung.
	12 h 15 m	20	10 – 30	Unregelmässig; Filtration.
	45 m	17	6	Schlaff; filtrirt stark.
	51 m	—	1 à 2	
	59 m	—	1 à 2	
	1 h — m	—	—	Stillstand.
	3 m	—	—	Gummilösung.
	11 m	11	20	Unregelmässig.
	30 m	8	30	Unregelmässig.

ichs- ner u. hart	Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Puls- volumen in mm	Bemerkungen
'ort- ung)	1 h 48 m	12	30	Unregelmässig.
	53 m	—	—	Kochsalzausspülung.
	56 m	14	15	Filtrirt sehr stark.
	2 h 10 m	8	24	
	18 m	—	—	Frisches Blut.
	20 m	12	24	Diastolische Pausen.
	33 m	13	20	Die Kammer sieht normal aus.
'I mpo- ria	11 h 50 m	40	5	Kochsalzlösung.
	12 h 25 m	26	24	
	39 m	13	28	Frequenzsprung; Kammercontractionen unregelmässig, indem der obere Theil der Kammerwand, oberhalb einer ringförmigen Einschnürung, während der Diastole noch eine kleine Contraction ausführt.
	45 m	14	21	Fängt an zu filtriren.
	56 m	12	10—25	Unregelmässig.
	1 h 5 m	24	25	Frequenzsprung; Pulse wieder gleich.
	16 m	23	16	Herzaction allmählich abgeschwächt.
	2 h 17 m	18	10	Herzaction allmählich abgeschwächt.
	3 h 35 m	23	7	Frequenzsprünge.
	52 m	12	5	
	54 m	24	5	
	4 h 5 m	—	—	Unregelmässigkeiten und Gruppen.
	15 m	22	2	
	25 m	—	0,5—1	
	29 m	—	—	Diastolischer Stillstand.
	32 m	—	—	Gummilösung.
	35 m	—	—	Kein Effect.
	37 m	—	2—3	Einzelne Pulse.
	38 m	—	0,5	
	45 m	—	—	Wieder Stillstand.
	46 m	—	—	Frisches Blut.
	5 h — m	—	—	Noch keine Bewegung.
	6 m	24	3	
	32 m	30	4	
	6 h — m	30	3	
VII escu- nta	12 h 26 m	16	16	Kochsalzlösung.
	36 m	30	19	
	1 h 17 m	18	6	Herzaction allmählich abgeschwächt.
	33 m	12	1,5	
	35 m	—	—	Gummilösung, kein Effect.
	47 m	—	—	Frisches Blut. Ein Theil der Kammer scheint wie todtenstarr.
	48 m	—	—	Einige Contractionen.
	52 m	16	3	
	59 m	20	10	
	2 h 14 m	22	11	
	35 m	—	—	Versuch unterbrochen; Herz schlägt recht gut; Kammerwand sieht normal aus.

Versuchsnummer u Froschart	Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolumen in mm	Bemerkungen
VIII	12 h 21 m	31	32	Kochsalzlösung
R. esculenta	50 m	27	17	
	1 h 30 m	16	55	Gruppen und Unregelmässigkeiten.
	55 m	—	—	Stillstand in Systole (!).
	2 h 4 m	—	—	Gummilösung. Keine Pulsationen. Der Kammermuskel scheint in seiner oberen Hälfte unregelmässig, ringförmig eingeschnürt.
	16 m	—	—	Frisches Blut.
	35 m	—	—	Oberhalb der Einschnürung minimale Pulsbewegungen der Kammerwand. Sonst keine Erholung; Herz grösstentheils todt.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass das Herz, wenn es durch Ausspülung mit 0,6proc. Kochsalzlösung beinahe oder eben vollständig zum Stillstand gebracht worden ist, bei Zusatz der Albanese'schen Gummilösung meistens wieder zu einer recht guten Thätigkeit gebracht werden kann. Nur wenn die Ausspülung sehr weit getrieben oder das Herz sonst in irgend einer Art stark geschwächt und beschädigt ist, bleibt jede nennenswerthe Erholung durch Gummilösung aus (Vers. VI—VIII). Frische Blutmischung ist dann noch unter Umständen im Stande, Pulsationen, ja sogar eine leidliche Herzthätigkeit hervorzurufen (Vers. VII); wenn aber das Herz zu stark angegriffen ist, bleibt auch das Blut wirkungslos (Vers. VIII). Dass das Blut die Gummimischung als Nährflüssigkeit überlegen sein sollte, war ja zu erwarten. Man muss aber sogar darüber erstaunen, dass das Herz mit der Gummimischung sich so weit erholen kann; in Vers. V z. B. schlägt das Präparat, nach Ausspülung mit Kochsalzlösung bis nahe zum Stillstand, ebenso gut mit Gummilösung, als nachher mit Blut.

In Bezug auf den durch Kochsalzausspülung hervorgebrachten Stillstand ist unter Umständen schwierig zu entscheiden, ob derselbe als definitiv oder nur als eine lange Pause zwischen zwei Gruppen anzusehen war (s. Vers. II); im letzteren Falle wäre es natürlich möglich, dass das Herz auch ohne Zufuhr von Gummilösung zu schlagen angefangen hätte. Eine solche Deutung des Stillstandes ist besonders dann berechtigt, wenn die Herzaction, ohne vorher allmählich bis zum Minimum herabgesetzt zu sein, plötzlich stillsteht; sind dazu unmittelbar vorher Gruppen und Unregelmässigkeiten aufgetreten, so liegt diese Auffassung noch näher. Hat aber die Herzaction und besonders die Pulsvolumina vorher Schritt für Schritt bis zum Minimum abgenommen (die Pulsfrequenz hält sich nicht selten bis kurz vor dem

definitiven Stillstande ziemlich in der Höhe), so kann man den Stillstand als dauernd betrachten. Mit der Natur des Stillstandes mag es sich aber verhalten, wie es will — die nach Zufuhr von Gummilösung in den meisten Versuchen hervorgerufene bedeutende Steigerung der Herzthätigkeit — besonders der Pulsvolumina — lässt sich jedoch nicht dadurch erklären, dass eine neue Pulsgruppe aufgetreten ist.

Eine mögliche Erklärung der steigernden Wirkung von Gummimischung wäre die, dass dieselbe chemisch reizende Beimischungen (z. B. aus dem Gummi) enthielte. Es scheint mir aber sehr unwahrscheinlich, dass irgend ein chemisches Reizmittel in gewöhnlichem Sinne die bis zum Minimum heruntergebrachte Herzthätigkeit in eine so lange dauernde, regelmässige und recht gute hätte verwandeln können; in Vers. I schlägt das Herz mit Gummilösung 45 Minuten, in Vers. II 30 Min., in Vers. V 37 Min. — und es hätte wahrscheinlich noch viel länger schlagen können, wenn ich nicht die Reihe unterbrochen hätte. Auch scheint es mir nicht wahrscheinlich, dass die Erholung davon abhängen sollte, dass die Sauerstoffzufuhr mit der Gummimischung so viel grösser wäre, als mit der Kochsalzlösung. Wenn man weiss, wie wenig Sauerstoff das Froschherz für seine Thätigkeit bedarf, und wie schwierig es ist, dieses Organ durch Erstickung zum Stillstand zu bringen, so ist kaum anzunehmen, dass die immerfort erneuerte, übrigens oft von Sauerstoff durchströmte Kochsalzlösung durch Mangel an Sauerstoff allein die Herzthätigkeit so stark herabsetzt oder den Stillstand hervorruft.

Am meisten wahrscheinlich mag wohl also folgende Erklärung der Versuchsergebnisse sein: Die Kochsalzlösung hat zuerst die ernährenden Blutreste weggespült und dann auch die Substanz des Herzens in der Art ausgelaugt (durch die Vorhöfe wenigstens geht eine mehr oder weniger lebhafte Filtration vor sich), dass die Herzthätigkeit — wohl aus Mangel an geeigneter Nahrung — minimal wird oder aufhört. Die nachher zugeführte Gummimischung bietet — so wie das Blut — wahrscheinlich dem Herzen neue Nahrung und hat also eine Wiederbelebung der Pulsationen zur Folge. Was in der Gummilösung nährend einwirken kann, darüber geben natürlich die vorliegenden Versuche keinen Aufschluss.[1])

1) Das angewandte Gummi enthielt etwas Stickstoff, gab bei der Natronkalkprobe positive Reaction, so auch langsam (am nächsten Tage) mit Millon's Reagenz; mit Bleizuckerlösung nur schwache Opalescenz. Bei einer Analyse (nach Kjeldahl) enthielt 0,5 g Gummi 1,23 mg N. In welcher Form das N vorkam, wurde nicht ermittelt; wenn es als Eiweiss vorhanden war, haben 100 ccm 2 proc. Gummimischung etwa 3 cg Eiweiss enthalten, was bei der schnellen Durchspülung

Uebrigens will ich nicht leugnen, dass die Ergebnisse auch in anderer Art gedeutet werden können, oder dass möglicher Weise andere Factoren — wie Zufuhr von mehr Sauerstoff, chemische Reizung u. dgl. — beigetragen haben. Nur scheint es mir nach dieser Untersuchung nicht unberechtigt, die Gummimischung eine Nährflüssigkeit für das Herz zu nennen.

Zuletzt will ich nur ganz kurz die Aufmerksamkeit auf die in den Versuchen nicht selten vorkommenden Sprünge der Pulsfrequenz sowie auf die unregelmässigen Bewegungen der Kammerwand („ringförmige Einschnürung") hinlenken; auch haben bisweilen die Vorhöfe 2—3 mal so schnell geschlagen wie die Kammer. Diese Erscheinungen deuten wohl in diesem Falle, wie meistens in anderen Fällen [1]), auf eine Affection der Kammermusculatur — auf Veränderungen ihrer Reizbarkeit und zum Theil auch ihrer Contractilität, die wohl hier als Folgen von Ernährungsstörungen aufgefasst werden können. Diese zufälligen Beobachtungen stützen also die Meinung, dass die Herzmusculatur durch die Kochsalzausspülung gelitten hat. Der Umstand, dass die Gummimischung vor Allem die Pulsvolumina wieder vergrössert, legt wenigstens den Gedanken sehr nahe, dass sie die Ernährungsverhältnisse des Muskels verbessert hat.

---

und bei dem geringen Eiweissbedürfniss des Froschherzens vielleicht nicht ausser Acht zu lassen wäre.

1) Vgl. Santesson, l. c. S. 356 u. f.

IV.

Aus der medic. Klinik der Universität Strassburg i. E.

Ueber die Ursache der Pulsverlangsamung im Icterus.

Von

Privatdocent Dr. **Weintraud**,
früherem Assistenten der Klinik.

(Mit 2 Curven.)

An Versuchen, für die im Verlauf des Icterus so häufig eintretende Pulsverlangsamung eine Erklärung zu finden, hat es bisher nicht gefehlt. Namentlich durch thierexperimentelle Untersuchungen, welche den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit feststellen sollten, hoffte man die Pathogenese der Bradycardie im Icterus aufklären zu können.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmen indessen keineswegs immer überein, und die Berechtigung, Schlüsse für die menschliche Pathologie aus ihnen zu ziehen, kann bei der Art der gewählten Versuchsanordnung bezweifelt werden.

Bedeutsam war unstreitig die Beobachtung Röhrig's[1]), dass nicht allein Galle, sondern auch einzelne Gallenbestandtheile verlangsamend auf die Herzaction wirken, und dass besonders den gallensauren Salzen diese Wirkung zukommt, während die Gallenfarbstoffe, ebenso wie das Cholestearin, Glycin und Taurin, wirkungslos sind. Die Lehre, dass die Gallensäuren die Ursache der Pulsverlangsamung im Icterus seien, datirt von dieser Entdeckung Röhrig's.

Da auch nach Durchschneidung des N. vagus und sympathicus die pulsverlangsamende Wirkung der Gallensäuren sich geltend macht und auch bei Application von unverdünnter Galle und von glykocholsaurem Natron auf ausgeschnittene Froschherzen deren Schlagfolge sich vermindert, so muss der Angriffspunkt dieser pulsverlangsamenden Wirkung der Gallensäuren am Herzen selbst gesucht werden. Röhrig fasste dieselbe als eine Lähmung der intracardialen Ganglien auf.

1) Ueber den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit. Diss. Würzburg 1863.

Andere Autoren bezeichnen den Herzmuskel als den Angriffspunkt der Wirkung der Gallensäuren, so J. Ranke[1]), welcher angiebt, dass das gallensaure Natron eine lähmende Wirkung auf die gesammte quergestreifte Musculatur ausübe, und dass demnach die Wirkung auf das Herz keine specifische sei, sondern allein darauf beruhe, dass das Herz aus quergestreiften Muskelfasern bestehe. Auch Schack[2]) kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu der gleichen Auffassung.

Nach Traube's[3]) Ansicht wirken die Gallensäuren nicht in dieser Weise unmittelbar auf den Herzmuskel. Infolge der Zerstörung von rothen Blutkörperchen durch die Gallensäuren soll ein an Sauerstoffüberträgern ärmeres Blut in die Coronararterien einströmen, und die Störung der Ernährung des Herzmuskels, die dadurch im Icterus zu Stande kommt, soll die Ursache der verlangsamten Schlagfolge sein. Traube's Erklärung acceptirt auch Leyden[4]) in seiner Pathologie des Icterus, und ebenso bezeichnen Feltz und Ritter[5]) als das Ergebniss ihrer eingehenden Studien über die Wirkung der Gallensalze, dass die Gallensäuren durch Alteration des Blutes schwächend auf die Muskelsubstanz wirken, und dass die Pulsverlangsamung im Icterus eine Theilerscheinung dieser Wirkung sei.

Während Fasce[6]), Landois[7]) und Leyden bei Wiederholung der Versuche Röhrig's im Gegensatz zu dessen Versuchsergebnissen fanden, dass Galle und Lösungen von gallensaurem Natron in kleinen Dosen (an ausgeschnittenen Froschherzen) die Pulsfrequenz erhöhen und nur in stärkerer Concentration Pulsverlangsamung bewirken, musste Legg[8]) nach seinen Versuchen Röhrig's Angaben bestätigen. Er beobachtete an ausgeschnittenen Froschherzen bei künstlicher Durchströmung mit Serum, dass Zusatz von Gallensäuren auch dann regelmässig Verlangsamung der Schlagfolge hervorrief, wenn vorher Atropin (0,028 Proc.) dem Serum zugefügt war, und dass die durch Gallensäuren hervorgerufene Pulsverlangsamung durch nachträglichen Zusatz von Atropin zum Serum nicht beseitigt werden

1) Archiv f. Anat. u. Phys. 1864. S. 340.

2) Die Galle in ihrer Einwirkung auf die Herzthätigkeit. Diss. Giessen 1868.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1864. Nr. 9 u. 15. Ges. Beiträge 1871. I. S. 366.

4) Beiträge zur Pathologie des Icterus. Berlin 1866.

5) De l'action des Sels biliaires sur le Pouls. Journ. de l'Anat. et de la Physiologie 1876. p. 270.

6) Gaz. clin. del'Ospedale civico di Palermo 1869, cit. nach Spalitta.

7) Deutsche Klinik 1863. S. 449.

8) An inquiry into the cause of the slow pulse in jaundice. Proceedings of the Royal Soc. 1876. p. 440.

konnte. Er hält es deshalb für ausgeschlossen, dass eine Erregung der Herzenden des Vagus, deren Lähmung Atropin bewirkt, die Ursache der Pulsverlangsamung im Icterus sei.

Mit der Ansicht, dass dieselbe durch einen schwächenden Einfluss der Gallensäuren auf den Herzmuskel hervorgerufen sei (wie Ranke, Traube, Feltz und Ritter angenommen), war die grosse Energie der Herzcontractionen während der stärksten Verlangsamung nicht in Einklang zu bringen, weshalb Legg sich Röhrig's Auffassung anschloss, dass die Herzganglien und nicht der Herzmuskel der Angriffspunkt der pulsverlangsamenden Wirkung der Gallensäuren sei.

Auch sphygmographische Beobachtungen von Marey und Kleinpetter[1]), die eine Steigerung des Blutdrucks beim Icterus erkennen lassen, sprechen gegen die Möglichkeit, dass eine Schwächung des Herzmuskels dabei vorliegt. Sie veranlassten die genannten Autoren, die durch den Uebertritt der Galle in das Blut hervorgerufene Blutdrucksteigerung als die Ursache der Pulsverlangsamung im Icterus anzusehen.

In directem Widerspruch mit diesen Beobachtungen standen die Ergebnisse der Thierversuche, die Löwit[2]) an Kaninchen und Hunden anstellte. Er constatirte bei Injection von gallensaurem Natron in die Blutbahn gegen das Herz hin zunächst immer Absinken des Blutdrucks, selbst wenn die Dosen nicht gross genug waren, um Pulsverlangsamung hervorzurufen. Bei grösseren Dosen stellten sich Pulsverlangsamung und Blutdruckverminderung stets gleichzeitig ein und blieben auch nicht aus, wenn durch Vagusdurchschneidung oder vollständige Atropinisirung der nervöse Hemmungsmechanismus des Herzens ausser Function gesetzt war. Ohne Zweifel muss für diese pulsverlangsamende und blutdruckerniedrigende Wirkung der Gallensäuren der Angriffspunkt im Herzen liegen und dieser Einfluss selbst als Ausdruck einer Muskelgiftwirkung, einer Schwächung der motorischen Kraft des Herzens angesehen werden.

Die Möglichkeit, dass daneben auf einem zweiten Wege, durch Erregung des nervösen Herzhemmungsapparates die Gallensäuren die Herzthätigkeit beeinflussen können, ist damit nicht ausgeschlossen, und in Löwit's thierexperimentellen Untersuchungen

---

1) Du pouls dans l'ictère simple. Thèse de Nancy 1874.

2) Ueber den Einfluss der gallensauren Salze. Prager Zeitschrift für Heilkunde. 1881. S. 459.

wiesen mehrfache Erscheinungen sogar darauf hin, dass auch Reizung von Herzhemmungsfasern durch Gallensäuren bewirkt wird.[1])

So beobachtete er öfters bei intravenöser Application von Gallensäuren noch eine secundäre Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens, die erst eintrat, nachdem sich die ersten Effecte der Giftwirkung auf das Herz (Blutdruckverminderung u. s. w.) schon ausgeglichen hatten, und die stets ausblieb, wenn die Vagi durchschnitten waren.

Ferner sah er bei Betupfen des Hohlvenensinus mit Galle diastolischen Stillstand des ausgeschnittenen Froschherzens, genau wie bei elektrischer Reizung, und vermisste denselben am atropinisirten Herzen, so dass er den Stillstand als Reizungseffect intracardialer Hemmungsmechanismen auffassen musste. Endlich aber stellte er fest, dass bei Kaninchen und Hunden viel kleinere Dosen gallensauren Natrons Pulsverlangsamung bewirken, wenn sie gegen das Gehirn hin in das arterielle Gefässsystem, als wenn sie gegen das Herz hin in die venöse Blutbahn injicirt werden.

Er neigt deshalb der Ansicht zu, dass die Pulsverlangsamung im Icterus durch eine Einwirkung der Gallensäuren auf das centrale Vagusende, durch Erhöhung des Vagustonus hervorgerufen sei.

Auch Spalitta[2]) beobachtete, dass die Schlagfolge eines in Atropinlösung aufgehängten Froschherzens. durch Gallensäuren viel später verlangsamt wurde, als diejenige eines in Serum suspendirten Herzens, und nimmt darum an, dass die Gallensalze die im Vagus verlaufenden Hemmungsfasern des Herzens reizen, und dass Atropin deshalb ihre Wirkung neutralisirt.

Trotzdem ist in den neueren klinischen Arbeiten, welche den Gegenstand behandeln, wohl im Hinblick auf die Eingangs erwähnten Thierversuche, allgemein die Anschauung vertreten, dass die Pulsverlangsamung im Icterus die Folge einer directen Einwirkung der Gallensäuren auf das Herz, speciell auf die Herzganglien sei (Ewald[3]), Grob[4]), Riegel[5]), Laveran und Teissier[6]) u. A.).

---

1) Auch einige Experimente Kleinpetter's hatten gezeigt, dass taurocholsaures Natron Vagusreizung bewirkt (l. c. S. 41).

2) Wirkung der Galle auf die Herzbewegung. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. XIV. S. 44.

3) Art. Icterus: Realencyklopädie v. Eulenburg. Bd. VIII. S. 213. 1886.

4) Ueber Bradycardie. Archiv f. klin. Med. Bd. XLII. S. 608.

5) Ueber die verlangsamte Schlagfolge des Herzens. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XVII. S. 252.

6) Nouveaux Elements de la Pathologie médic. Bd. II. p. 738.

Ein Versuch, durch Anwendung von Atropin experimentell am Menschen die Frage zu entscheiden, liegt bis jetzt noch nicht vor.

Die Anregung, die Wirkung des Atropin auf die Herzaction zum Studium der Bradycardien zu verwerthen, ging von Dehio[1]) aus. Er machte zuerst auf die Möglichkeit aufmerksam, durch den Eintritt oder das Ausbleiben der Atropinwirkung zu entscheiden, ob eine Pulsverlangsamung cardialen oder extracardialen Ursprungs sei, ob im Herzmuskel selbst, oder in seinem nervösen Innervationsapparat die Ursache der Bradycardie zu suchen sei.

Es war naheliegend, nachdem Dehio[2]) mit Hülfe dieser Methode für die Pathogenese der Pulsverlangsamung bei Herzkranken und bei Reconvalescenten wichtige Aufschlüsse erhalten hatte, auch die Bradycardie im Icterus durch einen Atropinversuch zu analysiren.

Das Ergebniss derselben war so eclatant, dass es der Mittheilung werth erscheint.

Bei einem an Icterus catarrhalis erkrankten Mann von 26 Jahren stellte sich wenige Tage nach seinem am 28. Februar 1894 erfolgten Eintritt ins Spital eine starke Pulsverlangsamung (bis zu 40 Schlägen in der Minute) zugleich mit geringer Arhythmie ein, ohne dass, abgesehen von dem intensiven Icterus mit Gallensäurengehalt im Urin und geringer Vergrösserung der Leber, objective Krankheitserscheinungen vorlagen.

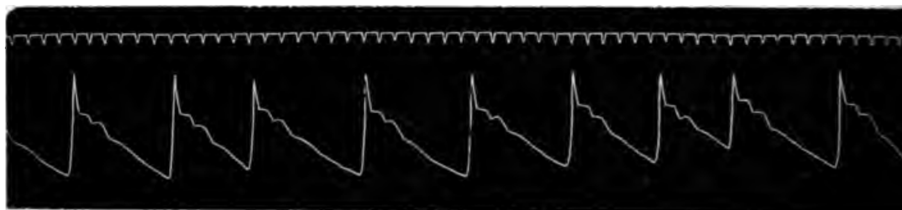
Durch eine Atropininjection (von 0,0012 g) wurde jedesmal die Pulsverlangsamung vollständig beseitigt. Der Puls stieg auf 120 in der Minute (auf das 3fache) und wurde vollkommen regelmässig.

Atropinversuch am 8. März 1894.

7 h 15 m	42 Pulse in der Minute. Arhythmie	
7 h 18 m	0,0012 gr Atropin (Curve 1)	
7 h 19 m	46 Pulse in der Minute	
7 h 22 m	44 = = = =	
7 h 27 m	46 = = = =	
7 h 35 m	57 = = = =	
7 h 43 m	78 = = = =	
7 h 47 m	82 = = = =	
7 h 51 m	100 = = = =	Curve 2
8 h 02 m	106 = = = =	
8 h 08 m	114 = = = =	
8 h 20 m	120 = = = =	

1) Petersburger med. Wochenschr. 1892. S. 1.
2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LII. S. 74.

Curve 1.



Vor der Atropininjection. 7 h. 18 m. 8. März 1894.

Curve 2.



Nach der Atropininjection (0,0012 gr). 8 h. 2 m. 8. März 1894.

Die Bradycardie beruhte also hier unzweifelhaft auf einer centralen Erregung des Herzhemmungsapparates durch Gallenbestandtheile.

Die im Thierexperiment hervortretende directe schwächende Wirkung der Gallensäuren auf das Herz, die sich ebenfalls in einer Verminderung der Schlagfolge äussert, darf zur Erklärung der Pulsverlangsamung im Icterus somit nicht ohne Weiteres herangezogen werden; es ist nicht erwiesen, dass die Wirkung der Gallensäuren als Herzmuskelgift im Icterus des Menschen in der Regel zur Geltung kommt.

Auch die Arhythmie war offenbar Folge des erhöhten Vagustonus, da sie sogleich verschwand, als nach der Atropininjection Pulsbeschleunigung eintrat. Dass Arhythmie der Herzthätigkeit durch centrale Erregung des Herzhemmungsapparates bedingt sein kann, hat schon R. Heidenhain [1]) hervorgehoben.

Bemerkenswerth war, dass das Maximum der Pulsbeschleunigung erst verhältnissmässig spät (nach etwa 1 Stunde) eintrat, während nach unseren eigenen Beobachtungen, die mit den Versuchsergeb-

1) Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Pflüger's Archiv. Bd. V. 1872.

nissen Müller's[1]) vollständig übereinstimmen, bei gesunden Individuen nach 30—35 Minuten meist die stärkste Beschleunigung erreicht ist.

Es wird selbstverständlich noch weiterer Beobachtungen bedürfen, um entscheiden zu können, ob die Bradycardie im Icterus immer durch centrale Vagusreizung bedingt ist; dabei wird aber zu beachten sein, dass nur bei jüngeren Individuen Atropin (in den üblichen Dosen) eine Pulsbeschleunigung regelmässig hervorruft. Negative Resultate von Atropinversuchen bei ikterischen älteren Individuen können darum gegen die von uns vertretene Auffassung der Pathogenese der Bradycardie im Icterus nicht verwerthet werden.

Es erübrigt noch, einige klinische Beobachtungen darauf zu prüfen, ob sie mit dieser Auffassung der pulsverlangsamenden Wirkung der Gallensäuren nicht in Widerspruch stehen.

Moleschott[2]) hat gesehen, dass bei Basedow'scher Krankheit durch Darreichung gallensaurer Salze die Pulsfrequenz sich erheblich herabsetzen lässt. Es ist wohl verständlich, dass Erhöhung des Vagustonus durch die Gallensäuren die Pulsbeschleunigung hier beseitigt, die doch aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer Reizung des Sympathicus beruht.

Ferner ist von Röhrig[3]) aus Gerhardt's Klinik eine interessante Beobachtung mitgetheilt, in der bei einer 41 jährigen Frau, die an dauernder starker Pulsbeschleunigung litt, zweimal während des Spitalaufenthaltes sich einstellender Icterus die Frequenz der Herzthätigkeit erheblich herabsetzte. Da Verabreichung von Digitalis bei der betreffenden Kranken die Herzaction in keiner Weise beeinflusste und Röhrig nach Traube's Vorgang annahm, dass die Digitalis durch centrale Vagusreizung Pulsverlangsamung hervorrufe, so glaubt er, dass hier eine Lähmung des Vagus bestanden haben müsse, und dass die Gallensäuren nur durch directe schwächende Einwirkung auf die Herzganglien die Pulsverlangsamung bewirkt haben könnten.

Die Annahme, dass die Digitalis nur durch centrale Vagusreizung die Schlagfolge des Herzens verlangsame, und dass man aus dem Ausbleiben der pulsverlangsamenden Wirkung der Digitalis auf Vagus-

1) Ueber die Wirkung des Atropin auf das gesunde und kranke menschliche Herz. Diss. Dorpat 1891.

2) Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. XIV. S. 54. Anmerkung. 1887.

3) l. c. S. 24.

lähmung schliessen dürfe, kann jedoch heute nicht mehr als zu Recht bestehend anerkannt werden.[1])

---

1) Die Bedingungen, unter welchen in denjenigen Dosen, die bei Herzklappenfehlern die Herzaction stark verlangsamen, die Digitalis bei herzgesunden Individuen mit Pulsbeschleunigung Pulsverlangsamung bewirkt, und die Art und Weise, in welcher diese Wirkung zu Stande kommt, sind noch wenig bekannt. Die Wirkung ist auch keineswegs constant. Wenigstens sahen wir bei Phthisikern mit dauernder erheblicher Pulsbeschleunigurg (circa 140 Schläge in der Minute) trotz energischer Darreichung von Digitalis jeden Einfluss auf die Pulsfrequenz ausbleiben, obwohl, wie sich in der Autopsie später feststellen liess, keine anatomische Läsion der Vagi vorgelegen hatte.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Ueber den Glykogengehalt der Muskeln nach Nervendurchschneidung.

Von

Dr. **Franz Vay,**
früherem Assistenten des Instituts.

Seit der Entdeckung des Glykogens im embryonalen Muskel durch Cl. Bernard, seitdem ferner O. Nasse, Brücke, Weiss u. A. dasselbe als ständigen Muskelbestandtheil auch des erwachsenen Thieres nachgewiesen haben, waren verschiedene Beobachter bestrebt, das Verhalten desselben bei Ruhe und bei Thätigkeit des Muskels zu ergründen, resp. dessen Beziehungen zum Stoffwechsel im Muskel darzulegen.

So haben Mac Donnel[1]) und Ogle[2]) eine Zunahme des Muskelglykogens gefunden, wenn die versorgenden Nerven durchschnitten waren, resp. der Muskel lange Zeit gewaltsam ruhend gehalten wurde; Cl. Bernard[3]) constatirte eine Vermehrung bei Winterschläfern. In neuerer Zeit hat besonders Chandelon[4]) eine Reihe von Untersuchungen über den Glykogengehalt der Muskeln nach Nervendurchschneidung veröffentlicht. Derselbe war zu dem Schlusse gekommen, dass die Durchschneidung der Nerven eine Vermehrung des Glykogengehaltes der von ihnen versorgten Muskeln erzeuge; diese betrug in 4 einigermaassen einwandsfreien Versuchen (bei 2 Versuchen fallen die Resultate innerhalb der Fehlergrenzen, in einem scheint ein Rechenfehler vorzuliegen) nach 48 Stunden post operationem 22,72—44,03 Proc., nach 5 Tagen 172,41 Proc., ausgedrückt in Procenten des Glykogengehaltes der gesunden Muskeln.

Indessen ist wohl den Ergebnissen Chandelon's an und

1) American journal of the medic. sc. XLVI. 1863.
2) St. George hospital reports. III. 1868.
3) Compt. rend. XLVIII. 1859.
4) Pflüger's Archiv. Bd. XIII. 1876. S 626.

für sich keine besondere Zuverlässigkeit und Glaubwürdigkeit beizumessen; abgesehen von gemachten Rechenfehlern ist die von ihm angewandte Methode der Bestimmung durch einfaches Zerreiben und Auskochen der Muskeln unzuverlässig (man vergleiche die geringen gefundenen Glykogenmengen); es wäre, wie Böhm[1]) nachgewiesen hat, mindestens noch nöthig, den Fleischrückstand im Dampftopf mehrere Stunden mit Hülfe hochgespannten Wasserdampfes zu extrahiren, ein Verfahren, das sicherlich auf das Glykogen selbst nicht ohne Einfluss bleiben kann.

Es hat deshalb Manché[2]) eine experimentelle Kritik dieser Angaben zu geben versucht, und zwar bediente sich derselbe der Brücke-R. Külz'schen Methode zum quantitativen Nachweis des Glykogens, ohne indessen zu positiven Resultaten zu gelangen.

Er hat im ganzen 7 Versuche angestellt. In 2 Versuchen durchschnitt er bei Kaninchen den Nerv. ischiad. und erzielte unter Verwendung der gesammten Musculatur in Versuch I in 4 Tagen nach der Operation keinen Unterschied; in Versuch II, 5 Tage p. o. eine Zunahme auf der operirten Seite um 6,25 Proc., ausgedrückt in Procenten des Glykogengehaltes der gesunden Seite.

In 4 weiteren Versuchen wurde der Nerv. ischiad. und Nerv. crural. auf der einen Seite durchschnitten und ergab sich 2 Tage post operationem auf der operirten Seite ein Plus von 10,0 Proc. in Versuch VI und von 8,33 Proc. in Versuch V; nach 7 Tagen fand sich in Versuch III eine Zunahme von 26,67 Proc., nach 20 Tagen in Versuch IV von + 33,33 Proc., Alles wie oben bezogen auf die gesunde Seite.

Schliesslich exstirpirte er bei einem Hunde das Rindenfeld für die linke hintere Extremität auf der rechten Hemisphäre. Die bald nach der Operation sehr auffälligen Lähmungserscheinungen besserten sich zwar bald, allein eine Unsicherheit und Unbeholfenheit im Gange des Thieres blieb bis zur Tödtung desselben bestehen. 40 Tage nach der Operation fand sich eine Zunahme im Glykogengehalt um + 13,95 Proc.

Zur besseren Uebersicht gebe ich hier eine kleine Tabelle der Resultate Manché's; dieselbe ist zusammengestellt in Rücksicht auf die nach der Operation verflossenen Tage.

Manché schliesst aus den gewonnenen Ergebnissen, dass es keineswegs angehe, die Richtigkeit der Behauptung von Chandelon zuzugeben.

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXIII. S. 48.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. 1889. S. 170.

Nr. des Versuchs	Gewicht der Thiere in g	Welcher Nerv durchschnitten	Nach der Operation verflossene Zeit	Gewicht der enthäuteten Extremität in g		Gewicht der lufttrockenen Knochen		Gehalt an aschfreiem Glykogen (Muskel + Knochen)		Procent. Glykogengehalt (Muskel + Knochen)		Differenz im Glykogengehalt beider Extremitäten	Mehrgehalt an Glykogen auf der operirten Seite[1]) in %
				operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite		
V	1610 Kaninchen	Ischiadicus u. Cruralis links	2 Tage	151,5	143,5	8,0	8,5	0,2040	0,1728	0,13	0,12	0,0312	8,33
VI	1865 Kaninchen	Ischiadicus u. Cruralis rechts	2 Tage	175,0	170,0	9,5	9,0	0,3810	0,3462	0,22	0,30	0,0348	10,0
I	1807 Kaninchen	Ischiadicus rechts	4 Tage	157,5	157,0	17,55	19,7	0,1331	0,1317	0,08	0,08	0,0014	0,0
II	2453 Kaninchen	Ischiadicus rechts	5 Tage	210,0	207,0	16,1	17,6	0,3633	0,3103	0,17	0,16	0,0230	6,25
III	1742 Kaninchen	Ischiadicus u. Cruralis links	7 Tage	167,5	158,5	16,2	15,2	0,3157	0,2365	0,19	0,15	0,0792	26,67
IV	1445 Kaninchen	Ischiadicus u. Cruralis rechts	20 Tage	104,0	137,0	10,0	12,5	0,1640	0,1621	0,16	0,12	0,0019	33,33
VII	5237	Exstirpation des rechten Rindenfeldes für die hintere linke Extremität	40 Tage	789,0	761,0	73,0	84,0	3,8891	3,2485	0,49	0,43	0,6406	13,95

1) Ausgedrückt in Procenten des Glykogengehaltes der gesunden Seite.

Allein vielleicht geht der Autor in den Schlussfolgerungen aus seinen eigenen Versuchen nicht weit genug.

Von dem 7. Versuche ist jedenfalls vor allen Dingen abzusehen, da derselbe für die Entscheidung des vorliegenden Themas keinen Werth besitzt. Ist es doch etwas Anderes, ob einem Thiere eine Partie des motorischen Rindenfeldes exstirpirt und dadurch eine centrale Lähmung verursacht wird, oder ob vermittelst Durchschneidung des betreffenden Nerven die Verletzung in die Peripherie verlegt ist; im ersteren Falle bleiben Reflexerregbarkeit und vor Allem der Zusammenhang des Nerven und damit auch des Muskels mit dem trophischen Centrum im Rückenmark bestehen, während anderenfalls degenerative Atrophie des Muskels eintritt, durch Störung des normalen Stoffwechsels.

Gerade der Hinweis auf die Stoffwechselverhältnisse führt mich zu einigen anderen Erwägungen bezüglich der Methode Manché's.

Er hat in den in Rede stehenden Versuchen stets die ganze Extremität zur Verarbeitung herangezogen. Dem ist einerseits entgegenzuhalten, dass der Mehrgehalt an Glykogen jedenfalls nur auf die Muskeln der Extremitäten zu beziehen ist, infolgedessen das Gewicht der Knochen subtrahirt werden muss.

In Versuch I, IV, VII beträgt der Unterschied im Gewichte der Knochen mehrere Gramme; daraus ergiebt sich ein, wenn auch kleiner Unterschied zu Gunsten der operirten Extremität.

Des Ferneren fehlt jede Angabe über das Verfahren bei der Durchschneidung der Nerven, speciell über die Stelle, wo Ischiadicus oder Cruralis durchschnitten wurden.

Bezüglich des ersteren glaube ich nach der Angabe, dass die Operation mit möglichster Schonung der Musculatur vorgenommen wurde, den Schluss machen zu dürfen, dass der Ischiadicus am unteren Rande des Glutaeus, wo er unter demselben hervortritt, durchschnitten wurde; von da ab versorgt er jedoch nur noch die Muskeln des Unterschenkels und der Pfote.

Ueber den Wundverlauf, über das Eintreten von pyämischen Processen, über das Allgemeinverhalten, Fresslust, Temperatur u. s. w. vermisse ich jede Auskunft. Auf die Wichtigkeit derselben werde ich später noch zu sprechen kommen.

Ob Narkose vorgenommen wurde, mit welchen Mitteln, Folgen und Nachwehen derselben ist ebenfalls nichts bemerkt.

Auf alle Fälle jedoch hat der absolute Unterschied im Glykogengehalt beider Extremitäten keine Beweiskraft dafür, dass gerade im gelähmten Muskel eine Vermehrung des Glykogens eintritt.

Nach Manché's Schlussfolgerung nach dieser Richtung würden nur noch Versuch VII und III ihre Beweiskraft behalten. Besonders in Versuch IV würde, trotzdem dass sich der Mehrgehalt an Glykogen in der operirten Extremität auf 33,33 Proc. beläuft (die höchste von ihm gefundene Zunahme), die absolute Differenz nur 0,0019 g betragen, mithin innerhalb der Fehlerquellen fallen. Allein grade dieser Versuch ist recht bezeichnend. Betrachtet man nämlich das absolute Gewicht der operirten Extremität nach Abzug der Knochen, so beträgt dasselbe 94 g, hingegen das der gesunden Seite 124,5 g, d. h. es ist infolge der eingetretenen degenerativen Atrophie eine Verminderung der Musculatur um 30,5 g vorhanden (das ist um 31 Proc.) im Vergleiche zur gesunden Seite. Die absolute Differenz beweist also hier eher das Gegentheil von dem, was Manché folgert; es ist merkwürdig, dass trotz des bedeutenden Unterschiedes im Gewicht der beiderseitigen Musculatur der absolute Glykogengehalt fast gleich, jedenfalls auf der gelähmten Seite nicht vermindert ist. Es können also nur Unterschiede im Procentgehalte der Muskeln an Glykogen verglichen werden.

Ferner könnte durch Verstärkung des Tonus, durch die auftretenden Contracturen in den Antagonisten der gelähmten Muskeln zugleich ein stärkerer Glykogenverbrauch bei ihnen als bei den correspondirenden Muskeln der anderen Extremität bedingt sein. Dieser Mindergehalt an Glykogen würde durch den Mehrgehalt in den ihrer Nerven beraubten Muskeln verdeckt, so dass die Unterschiede bei beiden Extremitäten wie in Versuch I und II gleich Null, resp. äusserst gering sind.

Im Sommer des vergangenen Jahres wurden in unserem Laboratorium von Herrn H. Boldt ebenfalls Untersuchungen über das in Rede stehende Thema gemacht. Ich setze seine Resultate in eine Tabelle zusammengefasst hierher. Die quantitative Bestimmung wurde nach der Methode von R. Külz[1]) vorgenommen; als Versuchsthiere dienten Exemplare von Rana esculenta.

Gruppe	Anzahl	Gesammtgewicht in g	Nach der Oper. verfl. Tage	Gewicht d. Muskelsubstanz in g		Glykogengehalt in g		Procentgehalt an Glykogen		Zu- od. Abnahme des Glykogengehaltes im Verhältniss zur gesunden Seite in Proc.
				operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite	
I	5	480	1	51,75	52,99	0,2285	0,1565	0,4413	0,2953	+ 49,1
II	4	365	3	41,2	43,00	0,2800	0,2438	0,6796	0,5437	+ 24,87
III	4	440	5	47,8	48,55	0,1971	0,2653	0,4123	0,5464	— 24,52
IV	5	435	7	49,55	51,7	0,1839	0,2805	0,3711	0,5425	— 31,59
V	4	385	10	45,15	45,2	0,1578	0,2358	0,3495	0,5216	— 32,99

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. XXII. S. 161.

Es ergab sich also in den ersten 3 Tagen nach der Operation eine Vermehrung des Glykogens in den gelähmten Muskeln, späterhin eine fast ebenso grosse Verminderung. Dieselbe trat ziemlich bald ein, jedenfalls innerhalb eines Zeitraums, wo sich in der Norm bei Kaltblütern noch keine degenerativen Processe nach Nervendurchschneidung in grösserer Ausdehnung entwickelt haben.

Bei Kaninchen fand Boldt 9 Tage nach der Operation auf der gesunden Seite 0,1313 Proc., auf der operirten 0,0748 Proc., nach 11 Tagen auf der gesunden 0,0713 Proc., auf der operirten 0,0431 Proc.

Zur Kritik dieser Versuche möchte ich anführen, dass die Külz'sche Methode, deren wir uns bedienten, gewisse Schwierigkeiten bot, über die hinauszukommen uns damals nicht möglich war, und entschloss ich mich daher zu einer Nachprüfung der von Boldt erhaltenen Resultate. Ich möchte hier eine Beschreibung der von mir angewandten Methode geben, da dieselbe einige Modificationen der Brücke-Külz'schen enthält.

Sofort nach der Tödtung des Thieres wurden bei Fröschen die Extremitäten möglichst rasch enthäutet, abgetrennt und gewogen. Bei Kaninchen wurden nur die Muskeln abpräparirt, deren versorgende Nerven bei der Durchschneidung des Hauptstammes des Ischiadicus, resp. Cruralis getroffen waren.

Hierauf wurden sie in siedendes Wasser gebracht und hierin 20—40 Minuten gekocht, dann lassen sich die Muskeln der Frösche leicht von den Knochen abnehmen und zu einem Brei zerquetschen; Kaninchenmuskeln sind schwerer zu zerreiben. Ich habe auf die allerdings mühsame Operation des Zerreibens grossen Werth gelegt, da dieselbe das nachfolgende Aufschliessen mit Kalilauge bedeutend erleichtert und abkürzt. Dieselbe wurde in jedem Falle vorgenommen. Das Gewicht der lufttrockenen Knochen wurde dann später subtrahirt.

Das Kalihydrat wurde stets in Lösung zugesetzt, so zwar, dass auf 100 g Muskeln 3 g reiner KO verwendet wurden. Dasselbe in Substanz zuzusetzen, habe ich vermieden, um eine raschere, gleichmässigere Vertheilung zu erzielen, ferner da durch die stattfindende starke Wärmeentwicklung ein Theil des Glykogens zerstört werden könnte. Bei den von mir verarbeiteten Muskelmassen enthielt also die schliessliche Lösung derselben selten mehr als höchstens 1 Proc. reine KO.

Die durch Quellung der fein zerkleinerten Muskelmassen entstandene Gallerte wird dann aufs Wasserbad gesetzt und erwärmt.

Eine Steigerung der Hitze bis zur Siedetemperatur ist nach den

oben citirten Untersuchungen von Dietl und v. Vintschgau[1]) und von Külz (a. a. O.) jedenfalls nicht einwandsfrei, im Uebrigen auch nicht nöthig, bei 75—80° C. lässt sich bereits eine völlige Lösung erzielen.

Die meiste Schwierigkeit in der ganzen Bestimmung bietet jedoch die völlige Ausfüllung des gelösten Eiweiss und der übrigen entstandenen N-haltigen Zersetzungsproducte.

Im Allgemeinen bedient man sich hierzu des Kaliumquecksilberjodids. Brücke[2]), der dieses Reagens zu besagtem Zwecke empfiehlt, macht bezüglich der Concentration keine bestimmte Angabe. Ich verwendete eine 20 proc. Lösung von Jodkalium, welche mit Quecksilberjodid, das nach Pharm. germ. ed. III bereitet wurde, bis zur Sättigung versetzt war.

Die Fällung selbst lässt sich erleichtern, wenn man sofort nach der beendeten Lösung der Muskeln noch in der Wärme (70—75°) die Albuminate durch Neutralisation mit Salzsäure ausscheidet. Das Eiweiss fällt, sofern man nur genau den Neutralisationspunkt erreicht, in grossen Flocken aus, die überstehende Flüssigkeit ist vollkommen klar. Meist gelingt dies leicht; hier und da ist es zweckmässig, den Neutralisationspunkt abwechselnd durch zu grossen Säure- bezw. Alkali-Zusatz zu überschreiten, bis die gewünschte grossflockige Füllung erreicht ist.

Nach erfolgter Füllung lässt man erkalten, giesst oder filtrirt von dem Niederschlage ab und scheidet nun aus dem rasch ablaufenden, klaren, höchstens leicht opalescirenden Filtrat die noch gelösten N-haltigen Körper durch Quecksilber aus. Zu diesem Zwecke versetzt man nun das Filtrat mit so viel Salzsäure, dass eine Concentration von ungefähr 2 Proc. entsteht, dann fügt man auf einmal unter tüchtigem Umrühren das Quecksilbersalz im Ueberschuss zu; ich habe von der oben erwähnten Lösung gewöhnlich so viel ccm genommen, als Gramme Muskelfleisch in Verwendung gekommen waren. Es resultirt ein flockiger Niederschlag, die überstehende Flüssigkeit ist oft klar, meist jedoch mehr oder weniger milchig getrübt.

Nun giebt man den vorhin durch Neutralisation der Kalilauge erhaltenen ersten Niederschlag in eine Reibschale, zerreibt ihn zu einem feinen Brei und giebt unter stetem Umrühren das mit Brücke's Reagens ersetzte Filtrat sammt dem entstandenen Quecksilberalbuminatniederschlag hinzu. Nach erfolgtem Absetzen filtrirt man das Ganze. Das leicht ablaufende Filtrat ist klar, läuft leicht ab und

1) Pflüger's Archiv. Bd. XIII. 1876.

2) Sitzungsbericht der Wiener Akademie. Math.-naturw. Klasse. 1871.

wird in der Regel durch einen Zusatz von Brücke's Reagens nicht getrübt. Sollte dies doch der Fall sein, so fügt man Quecksilberjodidjodkali und Salzsäure bis zur maximalen Trübung zu, nimmt mit einem Spatel den Eiweissniederschlag vom Filter, zerreibt ihn fein, fügt das Filtrat hinzu und lässt abermals durchlaufen. Eine leichte Opalescenz, die in seltensten Fällen dann noch auf Zusatz von Brücke's Reagens auftritt, wenn bei der erstmaligen Füllung dasselbe nicht in genügendem Ueberschuss zugesetzt war, lässt sich leicht dadurch beseitigen, dass man das Filtrat einfach nochmals aufs Filter giebt und durch den Eiweissniederschlag laufen lässt.

Ist die erste Fällung durch die Neutralisation der mit Kali aufschlossenen Muskellösung nicht glatt von Statten gegangen, oder ergeben sich sonst Schwierigkeiten, so gelangt man auch so zum Ziele, dass man nach annähernder Neutralisation sofort Brücke's Reagens nicht zu ängstlich zusetzt, bis kein Niederschlag und keine Trübung mehr erfolgt, und dann erst Salzsäure tropfenweise unter stetem Umrühren, bis alles Eiweiss glatt ausgefallen ist.

Im Ganzen habe ich stets nach einer der beiden angegebenen Methoden eine schnelle, glatte und vollkommene Abscheidung der N-haltigen Stoffe erzielt.

Im weiteren Verlaufe der Bestimmung wurde dann nach R. Külz verfahren.

Das klare, höchstens leicht opalescirende Filtrat wurde mit Alkohol bis zum Ausfallen des Glkyogens versetzt. Der Quecksilber-Eiweissniederschlag wurde so lange mit dem Spatel vom Filter genommen und mit Wasser, das einige Tropfen Brücke'sches Reagens und HCl enthielt, versetzt, bis das ablaufende Filtrat mit Alkohol keine Trübung mehr gab.

Nach dem Absitzen wird das Glykogen abfiltrirt, noch feucht in Wasser gelöst, mit HCl und Quecksilberjodid versetzt, um noch allenfalsige Spuren von Eiweiss zu entfernen, dann abermals gefällt, auf ein gewogenes Filter gebracht, erst mit 60 Proc., dann mit absolutem Alkohol gewaschen, bis es frei von jodhaltigen Beimengungen und schneeweiss erscheint, dann bei 100° getrocknet und gewogen. Der durch genaue Bestimmung gewonnene Aschegehalt wird in Abzug gebracht.

R. Külz (a. a. O.) erwähnt bereits selbst am Schlusse seiner Arbeit, dass es zuweilen vorkomme, dass die letzten Antheile des Eiweissniederschlages sich bei der von ihm geübten Methode, abwechselnd tropfenweiser Zusatz von HCl und Brücke's Reagens, nicht abscheiden, in Form einer starken milchigen Trübung suspen-

dirt bleiben, zunächst mit durchfiltriren, zuletzt aber das Filter verstopfen. Man könne die Trübung im Uebrigen leicht dadurch beseitigen, dass man die salzsaure Flüssigkeit mit NaOH oder KOH annähernd neutralisire und nachher wieder Salzsäure und Brücke's Reagens zusetze.

Diese milchige Trübung, welche zuletzt ausfällt, ist in verdünntem Alkohol löslich und haben wir, Boldt und ich, aus diesem Grunde oft so verfahren, wie dies neuerdings von Gulewitsch[1]) vorgeschlagen wurde. Die Unzuverlässigkeit dieser Methode, wie ihre Umständlichkeit sind an gleicher Stelle von Pflüger genügend beleuchtet.

Dessen Angaben[2]), die ganze Lösung der Muskeln sofort nach dem Fällen des Eiweiss bis zur maximalen Trübung in toto mit Alkohol zu versetzen, abzufiltriren, den Rückstand mit KOH zu lösen und nochmals das Eiweiss zu fällen, habe ich ebenfalls zu folgen versucht, ohne indessen stets zu ganz sicheren Resultaten zu gelangen; im Besonderen ist die Methode durch den grossen Verbrauch von 96proc. Alkohol sehr kostspielig.

Der von mir eingeschlagene Weg, das Brücke'sche Reagens auf einmal und im Ueberschuss zuzusetzen, ist bereits von Schenk[3]) angewendet worden, um Blut behufs Zuckerbestimmung zu enteiweissen.

Derselbe verwendete zu diesem Zwecke später an Stelle des kostspieligen Quecksilberjodids das Sublimat. Ich habe dasselbe ebenfalls versucht, ohne indessen mit dem von Schenk angegebenen Verfahren genügende Resultate zu erzielen.

In einer an unserem Institute von Herrn Kruspe unter meiner Leitung ausgeführten Arbeit haben wir andere Quecksilberdoppelsalze auf ihre eiweissfällende Kraft zu prüfen versucht, so Verbindungen von $HgBr_2$ mit KBr, $HgCl_2$ mit $CaCl_2$ und KCl, und haben hierbei ganz günstige Resultate bekommen. Bezüglich der Details verweise ich auf die Arbeit.

Es gelang uns, unter Innehaltung des oben angegebenen methodischen Ganges eine gute und vollständige Ausfällung des Albumens zu erzielen, das erhaltene Glykogen war stickstofffrei. Eine genauere Feststellung und Nachprüfung der erhaltenen Resultate behalte ich mir vor.[4])

1) Pflüger's Archiv. 1893. Bd. LV. 2) Ebenda. 1892. Bd. LIII.

3) Ebenda. 1893. Bd. LV.

4) Es gäbe noch andere Wege, das Glykogen zu bestimmen. Die von J. Fränkel (Pflüger's Archiv 1892. Bd. LII) vorgeschlagene Methode scheint nach den Versuchen von Weidenbaum (ebenda 1893. Bd. LIV. 1893. Bd. LV) an bedeutenden Fehlerquellen zu leiden. Eine indirecte Bestimmung des Glykogens als Traubenzucker, wie solche bereits von Külz versucht wurde, scheint aus unbekannten

Als Versuchsthiere habe ich zu einem grossen Theile Frösche benutzt; dieselben haben einen hohen Glykogengehalt in den Muskeln; ihr Stoffwechsel ist zwar träge, doch sind gerade bezüglich des Glykogens keine so vielfachen individuellen und localen Schwankungen vorhanden, wie bei Warmblütern.

Es wurde bei ihnen der Plexus ischiadicus durchschnitten, in der Weise, dass Haut und Musculatur in der Nierengegend ein wenig seitlich der Medianlinie und parallel dieser durchtrennt wurde. Dann fasste ich die drei den Plexus bildenden Wurzeln mit einem Haken und

Nummer	Zeit d. Operation	Zeit d. Verarbeitung	Anzahl der Thiere	Gewicht der Thiere in g	Nach d. Operation verflossene Zeit	Gewicht der Extremitäten in g		Gewicht d luf nen Knoche	
						operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	g
1	20./11. 1893 12 h Vorm.	20./11. 1893 4 h Nachm.	5	177	4 Std.	—	—	—	
2	9./1. 1894 10 h Vorm.	9./1. 1894 6 h Nachm.	5	250	8 „	27,1	27,1	1,44	
3	29./9. 1893 6 h Nachm.	30./9. 1893 10 h Vorm.	5	266	16 „	29	28	2,5	
4	12./12. 1893 3 h Nachm.	13./12. 1893 11 h Vorm.	6	452	18 „	49,0	51,45	2,65	
5	10./11. 1893 6 h Nachm.	11./11. 1893 3 h Nachm.	4	200	21 „	26,2	26,5	1,2	
6	12./1. 1894 3 h Nachm.	13./1. 1894 3 h Nachm.	6	280	24 „	33,1	33,5	1,68	
7	11./7. 1893 12 h Vorm.	12./7. 1893 12 h Vorm.	5	350	24 „	47,05	50,12	3,05	
8	11./10. 1893 11 h Vorm.	12./10. 1893 1 h Nachm.	5	260	26 „	31,1	31,8	2,0	
9	12./1. 1894	14./1. 1894	5	265	2 Tage	29,05	29,5	1,55	
10	12./1. 1894	15./1. 1894	5	220	3 „	26,2	26,2	1,25	
11	12./1. 1894	16./1. 1894	3	245	4 „	26,3	27,0	1,54	
12	11./1. 1894	17./1. 1894	6	335	6 „	38,4	40,7	2,04	
13	11./1. 1894	18./1. 1894	7	365	7 „	35,45	36,7	2,0	
14	21./11. 1893	29./11. 1893	4	120	8 „	—	—	—	
15	20./11. 1893	1./12. 1893	4	110	11 „	—	—	—	
16	19./10. 1893	31./10. 1893	5	285	12 „	32,65	32,75	2,04	
17	19./10. 1893	6./11. 1893	5	207	17 „	23,07	24,27	1,0	
18	19./10. 1893	13./11. 1893	5	263	25 „	29,0	30,3	1,5	
19	19./10. 1893	23./11. 1893	4	115	35 „	—	—	—	

Gründen nicht gut möglich zu sein. Mir selbst gelang es nicht, durch Aufschliessen der Muskeln mit verdünnten Mineralsäuren zugleich das Glykogen in Zucker überzuführen, abgesehen davon, dass es sehr schwer hielt, die Lösung völlig zu enteiweissen.

Ich bemühte mich ferner, die Muskeln unter möglichster Schonung des Glykogens in ein Pulver zu verwandeln, das sich schliesslich leicht extrahiren liesse. Dieselben wurden zu diesem Zwecke längere Zeit im Trockenofen auf 100° erhitzt und dann pulverisirt; ferner suchte ich das Wasser zu entfernen durch sofortiges Einlegen in absoluten Alkohol (der eventuell zu 5 Proc. mit Sublimat, 1 Proc.

resecirte ein Stück davon. Hierauf Naht der Musculatur, da durch heftige Bewegung leicht Organe des Abdomens durch die Wunde treten, dann Naht der Haut.

Ausgeprägte Symptome von Shok bemerkte ich nie. Die Thiere blieben einige Minuten apathisch sitzen, gewannen indessen bald ihre frühere Lebhaftigkeit wieder.

Ich setze die gewonnenen Ergebnisse, übersichtlich in eine Tabelle zusammengefasst, hierher.

…t der Muskeln in g		Absoluter Glykogengehalt der Muskeln		Procentgehalt d. Musculatur an Glykogen in g		Zu- oder Abnahme an Glykogen auf der operirt. Seite[1]	Bemerkungen
…te …e	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite	operirte Seite	gesunde Seite		
	16,0	0,0841	0,0845	0,509	0,528	— 3,598	
	25,65	0,1873	0,1687	0,730	0,658	+ 10,94	
	26,8	0,1920	0,1820	0,725	0,680	+ 6,62	
	48,75	0,3648	0,3392	0,787	0,696	+ 13,07	Eiweiss gefällt mit $HgCl_2$, das in 10 proc. HCl gelöst war.
	25,3	0,1813	0,1612	0,725	0,637	+ 13,8	
	31,71	0,1902	0,1992	0,605	0,628	— 3,6	
	47,0	0,144	0,108	0,306	0,230	+ 33,05	
	30,0	0,1345	0,083	0,459	0,275	+ 66,91	
	27,79	0,2625	0,2453	0,955	0,883	+ 8,13	
	24,95	0,1482	0,1497	0,618	0,600	+ 3,0	
	25,51	0,2359	0,1952	0,953	0,765	+ 24,59	Eiweiss gefällt mit $HgCl_2 + CaCl_2$.
	38,55	0,3276	0,2694	0,901	0,699	+ 28,8	
	34,58	0,3452	0,3085	1,032	0,892	+ 15,69	Eiweiss gefällt mit $HgBr_2$ + K. Br.
	9,4	0,0685	0,0608	0,714	0,647	+ 10,36	Rana tempor.
	10,15	0,0747	0,0650	0,762	0,640	+ 19,07	Rana tempor.
	30,7	0,2598	0,1960	0,849	0,638	+ 24,85	
	23,07	0,1756	0,1374	0,796	0,596	+ 33,6	
	28,9	0,1970	0,1735	0,716	0,600	+ 19,33	
	11,5	0,0561	0,0364	0,534	0,317	+ 68,45	

Acid. salicyl., 10 Proc. Trichloressigsäure versetzt wurde) und möglichstes Zerkleinern mit der Scheere. Der Alkohol wurde mehrmals gewechselt und dann durch Aether ersetzt, die Muskeln hierauf lufttrocken gemacht und zu Pulver zerrieben. Indessen kam ich mit all diesem zu keinem rechten Erfolge. Die von Külz (Pflüger's Archiv. Bd. XXIV) vorgeschlagene polarimetrische Methode war für meine Zwecke doch zu ungenau.

1) Ausgedrückt in Procenten, bezogen auf den Glykogenbestand der gesunden Seite.

Die Versuche sind sämmtlich mit Rana esculenta angestellt, in Versuch 7 mit Exemplaren dieser Gattung, die bereits während des ganzen Sommers in Gefangenschaft waren und natürlich nichts zu fressen bekamen, am Ende des Sommersemesters; die übrigen mit im October gefangenen Winterfröschen. Versuch 14 und 15 betreffen Exemplare der Gattung Rana temporaria.

Es zeigt sich in fast allen Versuchen eine Zunahme des Glykogens auf der operirten Seite; allerdings liegt dieselbe in Versuch 2 und 3, ebenso wie in 9, 10 und 14 innerhalb der Fehlergrenzen, in 1 und 6 ist sogar eine kleine Abnahme zu constatiren; im Uebrigen ist auch sonst die Zunahme keine sehr bedeutende und übersteigt nur in 8 und 19 die Fehlergrenze erheblich. Im Grossen und Ganzen ist das Plus ziemlich von constanter Höhe, zwischen etwa 20 und 30 Proc.

Ebenso bleibt auch der absolute Gehalt an Glykogen in den Muskeln ziemlich constant und auf ziemlicher Höhe, zwischen etwa 0,6 und 0,8 Proc.

Schiffer[1]) hat in einer Anzahl von Versuchen gefunden, dass der Glykogengehalt in den Muskeln der Frösche bei Aufenthalt in höherer Temperatur steige. Meine Versuchsthiere waren bei kürzerer Versuchsdauer im Laboratorium bei ungefähr 25° C., sonst im Stalle bei ungefähr 18° C.; vielleicht ist der hohe Procentgehalt hierauf zu beziehen. Bemerkenswerth ist im Zusammenhange damit, dass in einer Versuchsreihe, wo am 11. Januar 1894 die zu operirenden Frösche aus dem Stalle nach dem Laboratorium gebracht und dort bis zum 18. Januar 1894 gehalten wurden (s. Versuch 9 u. 13), der Glykogengehalt von 0,6 bis zu 1,0 Proc. steigt.

Weniger bestimmt sind meine bei Warmblütern gefundenen Resultate.

Die Operation wurde in der Weise vorgenommen, dass die Haut des Thieres in der Mitte zwischen Wirbelsäule und Spina post. superior oss. ilei durchtrennt wurde; dann ging ich am oberen Rande des Musc. glut. magn. parallel der Wirbelsäule unter Durchtrennung der hier liegenden Muskeln in die Tiefe, bis zum Os ilei, fasste den hier sichtbar werdenden Ischiadicus mittelst eines Hakens, zog ihn empor und resecirte ein ungefähr 1 cm langes Stück; dann wurde Musculatur und Haut sorgfältig vernäht.

Selbstverständlich wurde der sorgsamsten Desinfection der Instrumente, des Operationsfeldes u. s. w. Rechnung getragen, und war auch der Wundverlauf tadellos.

---

1) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881. S. 231.

Sämmtliche Operationen, mit Ausnahme von 1, wurden in Chloroformnarkose vorgenommen. Die Blutung war gleich Null.

In 8 und 10 wurde auch der Cruralis nach Aufsuchung am Ligamentum Poupart. resecirt.

Eine Wiedervereinigung trat in keinem Falle ein; die durchschnittenen Enden waren bei längerer Dauer des Versuches in derbes Bindegewebe eingebettet.

Die folgende Tabelle (S. 58) giebt meine gewonnenen Resultate.

Die Zunahme des Glykogens auf der operirten Seite ist auch hier eine geringe, in der Mehrzahl der Fälle zwischen 20 und 30 Proc., jedoch stets die Fehlerquelle übersteigend.

Eigenthümliche Verhältnisse finden sich in Versuch 2, 3 und 10: auf der gesunden Seite ist der Glykogengehalt gleich Null, bezw. äusserst gering, während auf der operirten Seite derselbe zwar noch von grösserer Höhe, in 3 und 10 aber jedenfalls unter die Norm gesunken ist.

In 10 litt das Thier an starken Diarrhöen, verweigerte jegliche Nahrung (in frischer Milch und geschabtem Fleisch bestehend) und war stark abgemagert. Besonders die operirte Extremität war sehr stark atrophirt. Bezüglich der beiden anderen Versuche vermag ich keinen bestimmten Grund für das erhaltene Resultat anzugeben.

Jedenfalls zeigt das Schwinden des Glykogens bei Warmblütern im Hungerzustande, dass die allgemeinen Ernährungsverhältnisse von Einfluss auf den Glykogengehalt sind; indessen ist über die Wirkungen von Störungen im normalen Stoffwechsel in dieser Richtung aus experimentellen Beobachtungen zu wenig bekannt. Die Leber habe ich, da ich das eventuelle Resultat nicht ahnte, nicht auf Glykogen untersucht.

Warmblüter sind ja ohne Zweifel in viel höherem Maasse als Kaltblüter der Operation und sonstigen Zufälligkeiten unterworfen.

Worin diese bestehen, ist zur Zeit nicht mit Bestimmtheit anzugeben, aber da zweifellos die Musculatur mit der Wärmebildung und der Wärmeregulirung in wichtigen Beziehungen steht, so könnte man an Einflüsse dieser Art denken. Die nächsten Versuche, die ich anschliessen werde, suchen darzuthun, wie sich bei Veränderung der Wärmeintensität der Glykogenbestand der Muskeln verhält.

Im Uebrigen glaube ich die bereits von Anderen, wenn auch mit weniger vollkommenen Mitteln erhaltene Thatsache bestätigen zu können, dass Nervendurchschneidung eine Vermehrung des Glykogengehaltes der versorgten Muskeln bedingt, wenn auch diese Vermehrung keine sehr grosse ist.

Es fragt sich nun, in wie weit diese Thatsache mit dem in Zu-

Laufende Nr.	Zeit der Operation	Zeit der Verarbeitung	Nach der Operation verflossene Zeit	Anzahl und Art der Thiere	Gewicht derselben in g	Gewicht der Muskeln		Absoluter Glykogengehalt der Muskeln		Procentgehalt der Muskeln an Glykogen		Zu-, resp. Abnahme der oper. Seite an Glykogen [1]	Bemerkungen
						oper. Seite	ges. Seite	oper. Seite	ges. Seite	oper. Seite	ges. Seite		
1	12./10. 1893 12 h Vorm.	12./10. 1893 4 h Nachm.	4 Std.	1 Kaninchen	1447	44,2	38,9	0,169	0,0945	0,382	0,243	+ 57,2	
2	20./11. 1893 3 h Nachm.	21./11. 1893 3 h Nachm.	24 „	1 Kaninchen	1775	39,75	36,1	0,056	0,0145	0,138	0,038	—	
3	15./1. 1894 12 h Vorm.	16./1. 1894 12 h Vorm.	24 „	1 Kaninchen	1610	48,0	42,3	0,0454	—	0,095	—	—	
4	15./1. 1894	18./1. 1894	3 Tage	1 Kaninchen	1470	32,5	32,1	0,2128	0,1604	0,655	0,500	+ 31,0	
5	16./1. 1894	22./1. 1894	6 „	1 Katze	3110	61,0	67,4	0,1861	0,1606	0,305	0,238	+ 28,15	
6	15./1. 1894	23./1. 1894	8 „	1 Kaninchen	1440	31,65	37,3	0,1475	0,1354	0,466	0,363	+ 28,38	
7	15./1. 1894	25./1. 1894	10 „	1 Kaninchen	2165	58,8	62,6	0,0742	0,0404	0,126	0,065	+ 94,15	Alb. gefällt mit $HgCl_2 + CaCl_2$.
8	12./1. 1894	24./1. 1894	12 „	1 Kaninchen	1500	29,1	34,0	0,0523	0,0534	0,18	0,157	+ 14,63	Ischiad. cruralis durchschnitten.
9	23./12. 1893	5./1. 1894	13 „	1 Katze	1050	27,65	35,4	0,044	0,044	0,160	0,124	+ 28,72	
10	7./12. 1893	20./12. 1893	13 „	1 Katze	1780	60,7	90,5	0,0335	—	0,05	—	—	Ischiadicus cruralis durchschnitten; starke Diarrhoe.
11	24./10. 1893	14./11. 1893	21 „	1 Kaninchen	1558	22,3	34,2	0,0495	0,0510	0,231	0,198	+ 16,43	
12	24./10. 1893	24./11. 1893	30 „	1 Kaninchen	1530	22,3	34,2	0,0748	0,0813	0,335	0,238	+ 34,1	
13	21./10. 1893	4./12. 1893	45 „	1 Kaninchen	2030	21,0	45,2	0,049	0,083	0,233	0,184	+ 26,63	

[1] Ausgedrückt in Procenten, bezogen auf den Glykogenbestand der gesunden Seite.

sammenhang zu bringen ist, was wir über den Stoffwechsel im ruhenden Muskel wissen.

Die ersten Untersuchungen nach dieser Richtung von Du Bois Reymond[1]), G. v. Liebig[2]), Valentin[3]), Matteucci[4]), Hermann[5]) befassten sich mit dem Gaswechsel und fanden, dass der ruhende Muskel Kohlensäure abgiebt, unabhängig vom Blutgehalt, sowie in sauerstofffreien Gasgemengen; indess ist hier nicht zu entscheiden, in wie weit diese Resultate nicht auf eingetretene Fäulnissprocesse zu schieben sind, worauf von Hermann[5]) hingewiesen wurde.

Im Ludwig's Laboratorium wurden ferner von Sczelkow[6]) Versuche der Art angestellt, dass an lebenden Thieren das in einen ruhenden Muskel einströmende Blut mit dem ausströmenden venösen vermittelst der Gaspumpe in Bezug auf den Gasgehalt verglichen wurde; er fand, dass im ruhenden Muskel eine lebhafte Kohlensäurebildung statthat, im Mittel eine Zunahme von 6,71 Proc., ebenso ein starker Sauerstoffverbrauch, im Mittel eine Abnahme von 9 Proc. im durchströmenden Blute.

Aehnliche Versuche, mit dem gleichen Resultate, wurden von Ludwig und Alexander Schmidt[7]) angestellt vermittelst Durchleitens eines Stromes frischen, faserstofffreien Blutes desselben Thieres (18—20° warm) durch ausgeschnittene Muskeln. Nur war hier die Kohlensäurebildung etwas grösser als in den Versuchen von Sczelkow. Eine Bestätigung der angegebenen Resultate scheint durch Minot[8]) gegeben zu sein.

Eine dritte hierher gehörige Beobachtungsreihe betrifft Versuche, welche den gesammten Gasaustausch des ganzen Körpers betreffen. Es wurde ein Theil der Muskeln ausgeschaltet und suchte man dies zu erreichen durch Vergiftung mit Curare, durch Durchschneidung der versorgenden Nerven oder des Rückenmarks an bestimmten Stellen.

Im ersten Falle haben sämmtliche Untersucher eine starke Abnahme des Sauerstoffverbrauches, wie der Kohlensäureabgabe gefunden, so Röhrig und Zuntz[9]) und Pflüger[10]), und unterscheidet sich,

1) Citirt nach mündlicher Mittheilung von G. v. Liebig.
2) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1850.
3) Archiv f. physiol. Heilkunde. Bd. XIV. 1855.
4) Compt. rend. Vol. I. 1856.
5) Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.
6) Sitzungsbericht der Wiener Akademie. XLV. 1862.
7) Arbeit. aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig. III. Jahrg. 1868. Leipzig 1869. S. 1.
8) Ebenda. XI. Jahrg. 1876. S. 1. Leipzig 1877.
9) Pflüger's Archiv. Bd. IV. 1871; Zuntz, ebenda. Bd. XII. 1876.
10) Ebenda. Bd. XVIII. 1878.

wie Colasanti[1]) bewiesen, die Curarevergiftung in ihren Wirkungen auf den Stoffwechsel nicht von der einfachen Nervendurchschneidung, wie auch Erler[2]) und Pflüger[3]) bei Kaninchen dargethan haben.

Bezüglich der Frage, in wie weit bei diesem Stoffwechsel im ruhenden Muskel, der sich durch Abgabe von Kohlensäure und Aufnahme von Sauerstoff offenbart, die stickstoffhaltigen oder stickstofffreien Bestandtheile des Muskels betheiligt sind, neigte man, namentlich nach den Versuchen von v. Böck[4]), vorzugsweise der Ansicht zu, dass die letzteren es seien, die der Zersetzung anheimfallen. Namentlich die oben citirten Versuche von Röhrig, Zuntz, Colasanti schienen diese Ansicht zu bestätigen. Der Beweis ist von Voit[5]) geliefert worden. Bei einem curaresirten hungernden Hunde zeigte sich während der Lähmung keine Abnahme, ja sogar eine geringe Zunahme der Eiweisszersetzung.

Von den N-freien Bestandtheilen des Muskels ist nun von vornherein das Glykogen als der Hauptfactor bei der Arbeitsleistung anzusehen, da die anderen, wie Inosit, Traubenzucker in nennenswerther Menge sich nicht finden. Bezüglich des Fettes ist man bis jetzt ohne Anhaltspunkte, wie gross das Minimum ist, das zum leistungsfähigen Muskel gehört; andererseits weiss man noch nicht, wie hoch der Fettgehalt sein darf, ohne dass es zur Störung der Function kommt. Ebensowenig ist uns etwas bekannt, über die gegenseitigen Verhältnisse von Glykogen zu Fett.

Von verschiedenen Autoren (so von Mac Donnel, Ogle, O. Nasse [a. a. O.]), besonders von Chandelon (a. a. O.), wird aus dem Mehrgehalt der Muskeln an Glykogen nach Nervendurchschneidung, wie aus der Verminderung nach Aufhören der Circulation ein fortwährender Verbrauch des Glykogens im ruhenden Muskel geschlossen und dasselbe als Hauptursache der im Muskel entstehenden Kohlensäure vermuthet.

Zweifellos ist ja diese Schlussfolgerung berechtigt, wenn auch von vornherein nicht ganz absolut richtig, da sich ein Muskel, dessen versorgende Nerven durchschnitten sind, der also von seinem trophischen Centrum getrennt, oder wie Andere wollen, aus der trophischen Einheit herausgerissen ist, doch in gewissen Stoffwechselverhältnissen anders verhalten kann und wird, als ein einfach in Ruhe befindlicher,

1) Pflüger's Archiv. Bd. XVI. 1877.
2) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1876.
3) Pflüger's Archiv Bd. XII. 1876.
4) Zeitschrift f. Biologie. Bd. VII. 1871.
5) Ebenda. Bd. XIV. 1878.

aber noch den normalen, vom Centrum ausgehenden, sagen wir Erregungswellen ausgesetzter.

Auf der anderen Seite findet sicher ein Verbrauch von Kohlehydraten im thätigen Muskel statt. Directe Versuche dieser Art wurden mehrfach angestellt. Weiss[1]) hatte bereits gefunden, dass bei Fröschen in den Schenkeln, die tetanisirt wurden, gegenüber den nicht tetanisirten der Glykogenverlust 24,27—50,427 Proc. betrage. Manché (a. a. O.) hat diese Experimente wiederholt und bei Tetanisiren durch 30—65 Minuten hindurch bis zur völligen Erschlaffung mit allmählich stärker werdenden faradischen Strömen einen Verlust von 12,76—15,44 Proc. gefunden, Zahlen, die allerdings wenig ausserhalb der Fehlerquellen liegen.

Einen eigenen Versuch, den ich in etwas modificirter Weise angestellt habe, halte ich für erwähnenswerth. 5 Fröschen (Rana temporaria) wurde am 21. November der Plexus ischiadicus durchschnitten. Die Thiere befanden sich bis zum 5. December in mässig warmem Zimmer (20—25° C.); am Abende dieses Tages wurden sie in analoger Anordnung, wie dies von Manché geschehen, ungefähr 10 Minuten lang, ebenso am 6. December Morgens mit mässig starken Schlägen tetanisirt, dann schnell getödtet und auf Glykogen verarbeitet. Ich habe so möglichst den natürlichen Verhältnissen Rechnung getragen, insbesondere die Circulation nicht ausgeschaltet und so die Zufuhr neuen, kohlehydrathaltigen Materials, wie die Abfuhr der gebildeten Zerfallsproducte nicht verhindert. Es fand sich ein Mehrbestand von 108,44 Proc. in der operirten, nicht tetanisirten Seite gegenüber der tetanisirten (s. die folgende Tabelle).

Wann operirt	Wann getödtet	Anzahl der Thiere	Gewicht der Thiere	Gewicht der Muskeln		Glykogengehalt		Glykogengehalt in Proc.		Zunahme in Proc. der gesunden Seite
				oper. Seite	ges. Seite	oper. Seite	ges. Seite	oper. Seite	ges. Seite	
21/11. 1893	6./12. 1893	5	160	14,2	15,67	0,1894	0,0998	1,334	0,64	+ 108,44

Der Unterschied im Glykogengehalt beider Seiten ist ein erstaunlich hoher, wie ich ihn sonst nirgends bei Kaltblütern gefunden habe, und ist das Minus an Glykogen im gesunden Schenkel jedenfalls durch den infolge Tetanisirung gesteigerten Stoffwechsel bedingt. Anormale chemische Umsetzungen sind durch die Versuchsanordnung vermieden. Leider konnte ich mangels Zeit die Versuche nicht weiter fortsetzen.

Als eine Bestätigung der eben genannten Versuche sind vielleicht

1) Sitzungsbericht der Wiener Akademie. XIV. Juli 1871.

auch die anzusehen, welche von Hergenhahn[1]) in der Weise angestellt sind, dass er Fröschen, denen der Plexus ischiadicus der einen Seite durchschnitten war, im Verlaufe von 2 Tagen 3 × 0,0001 g Strychn. nitr. injicirte. Nachdem die Thiere so einer protrahirten Strychninvergiftung ausgesetzt waren, fand sich nach deren Tödtung ein Glykogenverlust der intacten Seite gegenüber der gesunden von 87,94 bis 84,12 Proc., und glaubt der Autor, dass diese Differenz durch die abnorm gesteigerte Thätigkeit der Muskeln bedingt sei. Aehnliche Versuche waren übrigens bereits von Rosenbaum[2]) gemacht.

In wie weit bei allen diesen Resultaten die Fähigkeit des Muskels, Glykogen zu bilden, in Betracht kommt, oder die, es nur aufzuspeichern, lässt sich auf diesem Wege nicht entscheiden.

Ich habe meine Versuche über eine längere Zeit ausgedehnt, da es mir darauf ankam, zu erfahren, wie sich der Glykogengehalt bei längerer Dauer der Trennung des Muskels vom Centrum verhielte, wenn schon makroskopisch sichtbare Veränderungen im anatomischen Verhalten auftreten und auch die elektrischen Erscheinungen Anomalien andeuten.

Der Vollständigkeit halber möchte ich hier gern einige ältere und neuere Ansichten und Beobachtungen über degenerative Atrophie überhaupt einflechten.

Joseph[3]) durchschnitt bei Fröschen auf der einen Seite die Nerven, welche die hintere Extremität versorgen, und gypste dann die Thiere ein, um sie in vollkommene Ruhe zu stellen. Es zeigten sich keine Folgeerscheinungen, die den Schluss erlaubt hätten, dass das entnervte Bein eingreifendere Störungen seiner Ernährungsverhältnisse erfahren, als das einfach in Ruhe gestellte. Indess ist die Dauer der Versuche zu kurz, die Thiere lebten meist nicht länger als 10 Tage bei den überhaupt ganz abnormen Ernährungsverhältnissen, ganz abzusehen von den möglichen Druckwirkungen des Gypsverbandes auf die äussere Configuration der Extremitäten.

Nach derselben Methode stellte Hermann Schulz[4]) Versuche an Fröschen und Tauben an. Seine Resultate stimmen mit den von Joseph gefundenen überein und lassen sich gegen dieselben auch die nämlichen Einwände erheben, wie oben.

1) Citirt von Manché, Zeitschrift für Biologie. Bd. XXV.

2) Untersuchungen über den Kohlehydratbestand des thierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsenik, Phosphor, Strychnin, Morphium, Chloroform. Dorpat 1879. Im Auszug mitgetheilt von R. Böhm, Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XV. S. 451.

3) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 721; Archiv f. Anat. u. Phys. 1872. S. 206.

4) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1873. S. 708.

Im Uebrigen giebt letzterer Autor selbst bedeutende sichtbare Circulationsstörungen zu, so dass seine Resultate bald nach der einen, bald nach der anderen Seite schwankten. Seine Methode, den Umfang der Wade mittelst eines gewichsten Fadens zu messen, musste bei den constatirten, durch Oedem bald der einen, bald der anderen Seite bedingten Volumdifferenzen zu ganz unzuverlässigen Ergebnissen führen.

Bei einer Taube gelang es ihm nicht, beide Extremitäten in vollkommene Ruhe zu stellen; es zeigte sich allerdings auf der Seite, wo die Nerven durchschnitten waren, eine mit blossem Auge sichtbare, bedeutende Atrophie im Vergleich zur anderen Seite.

Unzählige klinische Beobachtungen erweisen im Uebrigen ja sicher eine degenerative Atrophie nach peripherer Nervendurchschneidung.

Longet[1]) hat zwar behauptet, dass nur Durchschneidung gemischter Nerven, wie des Ischiadicus, Entartung nach sich ziehe, während die Durchschneidung des rein motorischen Facialis die Muskeln mindestens 3 Monate, nach Brown Séquard[2]) über 21 Monate erregbar lasse, so dass also eine directe Einwirkung motorischer Fasern nicht anzunehmen sei. Indessen stehen dem gerade klinische Beobachtungen am Menschen bei peripheren Facialislähmungen gegenüber, so dass an der Richtigkeit obiger Behauptung sehr zu zweifeln ist.

Die von Friedreich[3]) aufgestellte Annahme, dass die Degeneration die Folge einer von der Läsionsstelle fortgeleiteten traumatischen Entzündung sei, ist von Erb[4]) widerlegt und auf vereinzelte Fälle beschränkt worden.

Charcot sucht die meisten trophischen Störungen bei peripheren Lähmungen zurückzuführen auf abnorme Erregungszustände bestimmter Nervenbahnen, ohne jedoch damit in weiteren Kreisen Beifall gefunden zu haben.

Siegmund Mayer[5]) sucht den Thatsachen durch den Satz gerecht zu werden: „Die centrale Nervensubstanz (graue Substanz), die periphere Faser und ihre peripheren Endorgane stellen nicht nur eine functionelle oder Erregungseinheit dar, sondern auch eine Ernährungs- oder nutritive Einheit. Die drei Bestandtheile des Gesammtapparats, deren Mitwirkung zur Hervorbringung einer Muskelcontraction

1) Compt. rend. XII. XIII. 1841; Arch. génér. de méd. I. 1892; Anatomie u. Physiol. des Nervensystems, übersetzt von Hein. I. Leipzig 1847.

2) Compt. rend. 1851.

3) Progressive Muskelatrophie. Berlin 1873. S. 147 u. f.

4) Handbuch der spec. Pathol. u. Therap. Bd. XII. 1. Hälfte.

5) L. Hermann, Handbuch der Physiologie. Bd. II. I. Theil. S. 209.

nothwendig ist, stehen in Wechselwirkung zu einander, die sich weder in willkürlicher Bewegung, noch in bewusster Empfindung, noch in Secretion, noch sonst in irgend welchen sinnfälligen Aenderungen am Organismus zu äussern braucht, sondern einfach in einer bestimmten Regulirung ihres Stoffwechsels. Nach einer Trennung verfiele jeder Theil seinem eigenen Schicksal. Der Ernährungsprocess im Muskel hört also nicht sofort auf, sondern wird nur in andere Bahnen gelenkt, die den Zwecken des Gesammtorganismus nicht mehr unterthan sind. Die sich alsdann ausbildenden Processe beständen nicht in einer Atrophie, sondern Allotrophie."

Für eine solche Annahme sind aber bis jetzt noch keine klinischen Anhaltspunkte gegeben. Die anatomischen Erscheinungen sprechen zudem mehr für eine einfache Atrophie. Wenn wir dazu noch annehmen müssen, dass auch dem ruhenden Muskel von der Aussenwelt durch die Sinnesorgane fortwährend eine Summe von Reizen zugeführt werden, die zum Centrum geleitet reflectorisch wieder eine Summe von Erregungswellen nach der Peripherie hin bedingen, so ist von vornherein nicht einzusehen, warum es nach dem Fortfalle aller dieser Erregungsmomente zu einer eigenmächtigen Selbstbestimmung des Muskels bezüglich seines Stoffwechsels, zu einer Allotrophie kommen soll; es wird dadurch nur ein geringes Stoffaufnahmebedürfniss für den betreffenden Muskel bedingt. Andererseits nimmt auch der absolut ruhende Muskeltheil an den allgemein im Organismus vor sich gehenden Oxydationsvorgängen, solange er auf dem Wege der Blutbahn mit Brennmaterial versorgt wird, Theil, wenn auch mit geringerer Intensität. Das Resultat ist ein geringer Ueberschuss der Ausgaben über die Einnahmen, somit eine allmählich sich ausbildende Atrophie.

So hat zu einer Zeit, wo, nach den elektrischen Erscheinungen, der Volumsabnahme, sowie nach dem anatomischen Befunde zu schliessen, bereits degenerative Vorgänge stattgefunden haben, die Fähigkeit des Muskels, Glykogen aufzuspeichern, resp. zu bilden, nicht aufgehört. Wenn ein so durch Einflüsse von aussen her in seinem Bestande veränderlicher Körper der Trennung des Muskels von seinem trophischen Centrum Widerstand leistet, so darf man wohl annehmen, dass eine im Wesen andere Form des Stoffwechsels im Muskel dadurch nicht geschaffen wird.

Eine Oxydation der Kohlehydrate findet auch in diesem Falle statt, sonst müsste sich das Glykogen im Verlaufe wenigstens eines gewissen Zeitraumes nach der Operation im gelähmten Muskel allmählich anhäufen, und zwar bis zu einer bedeutenderen Höhe, als dies meine Versuche zeigen.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Pellote.

Ein Beitrag zur pharmakologischen Kenntniss der Cacteen.

Von

Dr. Arthur Heffter,
Privatdocenten und Assistenten des Instituts.

(Mit Tafel I u. 1 Abbild. im Text.)

Einleitung.

Die Glieder der Pflanzenfamilie der Cactaceen sind durch ihre auffallende und seltsame äussere Form, die sie der Bezeichnung „Krystalle des Pflanzenreichs“, wie Adalbert Stifter sie nennt, nicht unwürdig erscheinen lässt, schon lange von botanischen Liebhabern gepflegt und geschätzt worden. Ueber ihre medicinischen und chemischen Eigenschaften liegen aber nur sehr spärliche Nachrichten aus früherer Zeit vor, deren genauere Anführung kaum wichtig erscheint.[1]) Es würde ein grosser Irrthum sein, daraus schliessen zu wollen, dass die Cactaceen keine chemisch oder physiologisch interessanten Bestandtheile enthielten. Vielmehr scheint das gerade Gegentheil der Fall zu sein, und nur die geringe Aufmerksamkeit, die dieser Pflanzenfamilie von den Chemikern und Pharmakologen bisher zugewendet wurde, ist für den Mangel genauerer Nachrichten über ihre Bestandtheile verantwortlich zu machen.

Wenigstens haben sich jene beiden Cactaceen, die in neuester Zeit Gegenstand eingehenderer Forschung gewesen sind, Anhalonium Lewinii und Cereus grandiflorus, als Träger eigenthümlicher Wirkungen zu erkennen gegeben.

In ersterem konnte Lewin (l. c.) einen tetanuserzeugenden Giftstoff von alkaloidischem Charakter nachweisen. Für Cereus grandi-

1) Siehe bei Lewin, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 401. 1888, und Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum. Erlangen 1862.

florus ergaben die Untersuchungen von Sultan, ferner von Boinet und Boy-Teissier[1]) die Anwesenheit von Stoffen, die in hervorragender Weise die Herzthätigkeit beeinflussen. Nach den von mir angestellten vorläufigen Untersuchungen dieser Cactacee finden sich darin ein Alkaloid und eine in Aether unlösliche Substanz wahrscheinlich glykosidischer Natur, die der Träger jener Herzwirkung ist.

Bei dem Dunkel, das gegenwärtig noch über den chemischen Bestandtheilen dieser interessanten Pflanzenfamilie liegt, waren Mittheilungen eines deutschen Arztes, des Herrn Dr. Franz Tischer, welcher mehrere Jahre in Mexico, Staat Durango, lebte, an Herrn Prof. Dr. Boehm ein willkommener Anlass zu eingehenderer Untersuchung einiger Cactaceen.

Sie gaben Nachricht von einer Cactusart, die unter der Bezeichnung „Pellote" (gesprochen Peyote) von den Eingeborenen Nordmexicos sowohl als Berauschungsmittel, wie auch als Heilmittel angewendet wird. Die in verschiedenen Briefen Dr. Tischer's enthaltenen Angaben fasse ich kurz zusammen, indem ich zugleich die Mittheilungen einfüge, die mir von anderen in Mexico wohnenden Personen über die Pellote zugekommen sind.

A. Anwendung als Berauschungs- und Genussmittel.

In Chihuahua wird aus gekeimtem Mais ein Decoct hergestellt, Teshuino genannt, ein beliebtes Getränk der Eingeborenen. Durch Gährung wird daraus ein Maisbier, das Tepache, gewonnen. Während der Gährung wird, vermuthlich um die berauschende Wirkung des Productes zu erhöhen, Pellote zugesetzt.

Die Indios in den Staaten Cohahuila und Tamaulipas benutzen die Droge nur an hohen christlichen Festtagen zu Berauschungszwecken. Nach der üblichen Procession wird frische Pellote vertheilt, so dass jeder Mann eine Scheibe der Pflanze erhält, 3—7 cm im Durchmesser und einige Millimeter dick. Die Wirkung soll angeblich folgende sein: Die Leute liegen 2—3 Tage lang bewusstlos da und schlafen, wachen dann auf, singen und schreien, worauf sie weiter schlafen.[2])

1) Citirt nach Therap. Monatsh. VI. S. 250. 1892.

2) Aehnliches berichtet ein mir vorliegender Ausschnitt des California Democrat vom 9. Februar 1894. „Bei den Kiowas und anderen Indianerstämmen des südlichen Indianerterritoriums wird ein Cactus als Berauschungsmittel ähnlich dem Haschisch gebraucht. Die Herzen dieses Cactus werden gekaut und verschluckt. Bei einigen Stämmen gehört das Essen dieser Pflanze zu den Religionsgebräuchen. Während ihrer heiligen Feste bleiben die Cactusesser Tage lang in jenem Zustande der Ekstase, indem Jeder jede Stunde ein Cactusherz isst."

Ferner wird die Pellote in ähnlicher Weise, wie das Cocablatt von den Südamerikanern, bei körperlichen Anstrengungen benutzt. Bei Wettläufen und starken Märschen nehmen die Indianer ein kleines Stück Pellote, etwa 1—2 qcm gross und wenige Millimeter dick, in den Mund und sollen dadurch Hunger, Durst und Anstrengung leichter zu ertragen im Stande sein.

B. Medicinische Anwendung.

Nach den mir aus verschiedenen Quellen zugegangenen übereinstimmenden Nachrichten wird die Droge äusserlich zu Kataplasmen bei allen möglichen schmerzhaften Affectionen gebraucht. Infuse der Pellote werden innerlich gegen Fieber angewendet. Auch soll sie häufig als Abortivmittel Verwendung finden.

Die Pellote findet sich sogar in einer Ausgabe der mexikanischen Pharmakopoe vom Jahre 1842 aufgeführt, allerdings nur mit der kurzen Bemerkung: Pellote, los bulbos, narcótico. Die Nueva Farmacopea mexicana von 1884 erwähnt die Pellote nicht.

Schliesslich mag nicht unerwähnt bleiben, dass Abkochungen der Droge als Liebestränke Verwendung finden.

Die Pellote wird sowohl im frischen als auch im getrockneten Zustande (in Scheiben geschnitten und auf Schnüre gereiht) in den kleinen Kaufläden der mexikanischen Nordgrenze und von den Medicinmännern der Eingeborenen verkauft. Die Pflanze selbst soll nach einer Mittheilung des Herrn Dr. Tischer längs der Frontera, d. h. der mexikanisch-amerikanischen Grenze, also längs des Rio bravo del Norte vorkommen. Das Sammeln der Pellote macht ziemliche Schwierigkeit, da sie nur wenig über den Erdboden hervorragt und selbst für geübte Augen schwer zu finden ist.

Die erste kleine Menge der Droge, die 1889 durch die Güte des genannten Herrn in das hiesige pharmakologische Institut gelangte, bestand aus den getrockneten röthlichen Scheiben eines kleinen Cactus, von 1—2 mm Dicke und $2^1/_2$—3 cm Durchmesser. Einige trugen am Rande kleine dichte Wollbüschel.

Nach der freundlichen Mittheilung des Herrn Hennings in Berlin, an den einige Stücke gesandt worden waren, stammten die Scheiben von Anhalonium Lewinii. Einige Vorversuche an Fröschen mit wässrigen Extracten der Droge ergaben die Gegenwart eines tetanuserzeugenden Giftes.

Längere Zeit waren die Bemühungen, grössere Quantitäten zu erhalten, vergebens. 1890 sandte Herr Dr. Tischer einige ganze

und intacte Exemplare der Pellote theils trocken, theils in Spiritus. Erstere sind eingepflanzt worden und fortgekommen, ohne aber bisher zu blühen.

Nach Jahresfrist endlich kam das pharmakologische Institut durch Vermittelung eines in Villa Lerdo ansässigen Deutschen, des Herrn Ernst Fuchs, in den Besitz von 1000 Stück Cacteen, die vor der Versendung in Scheiben zerschnitten und getrocknet worden waren. Nach Angabe des Absenders sollten diese Pflanzen Pellotes sein.

Herr Prof. Boehm hatte die Güte, mir das ganze Material für die Pellote-Frage zur Verfügung zu stellen. Ich begann daher die chemische Untersuchung der aus Lerdo stammenden Cacteen in Angriff zu nehmen. Schon bei den ersten orientirenden Versuchen machten sich Bedenken geltend, ob diese letzte Sendung mit Anhalonium Lewinii identisch wäre, denn die Wirkung der wässrigen Auszüge auf Frösche ergab bedeutende Abweichungen. Auch der äussere Habitus der Droge war ganz anders. Die Scheiben hatten einen viel grösseren Durchmesser (6—8 cm) und eine gröbere Structur. Einige Stücke, offenbar vom oberen Theil der Pflanze stammend, zeigten eigenthümliche, blattähnliche Gebilde von hellgrüner Farbe, wie sie bei Anhalonium Lewinii nicht wahrgenommen werden konnten. Herr Hennings, dem ein Muster der letzten Sendung und ein Spiritusexemplar der zweiten Sendung zugeschickt wurde, bestimmte letzteres als Anhalonium prismaticum, die getrockneten Scheiben bezeichnete er als von Anhalonium fissuratum herrührend.

Welche der drei Pflanzen war nun die wirkliche Pellote? Eine entscheidende Antwort auf diese Frage konnte zunächst nicht gegeben werden, und ich fasste den Entschluss, alle mir zugänglichen Anhalonien in den Kreis der Untersuchung zu ziehen. Zur Beschaffung des nöthigen Materials gab die Leipziger Gartenbauausstellung erwünschte Gelegenheit. Es war möglich, von verschiedenen Cacteenzüchtern frische Exemplare von Anhalonium Williamsii, Lewinii und prismaticum zu erwerben.

Ehe aber die lohnende Untersuchung dieser Pflanzen ihren Abschluss fand, wurde die für mich brennende Frage nach der Stammpflanze der Pellote befriedigend gelöst. Ich gelangte in den Besitz eines Briefes des Herrn O. A. Matthsson, eines vorzüglichen Cacteenkenners, der sich längere Zeit in Mexico zum Zwecke des Sammelns von Cacteen aufgehalten hat und Folgendes mittheilte:

„Unter ‚Pellote' verstehen die Mexicaner nur Anhalonium Williamsii im Unterschied von Anhal. prismaticum und fissuratum, für welche der übliche Name ‚Chaute' ist. Die Anhalonien werden,

wie ich mehrfach gehört habe ‚contra calentura', also gegen Fieber angewendet, und wiederholt sah ich Medicinmänner diese Pflanzen unter vielen anderen Kräutern und Früchten zum Verkauf ausbieten."

Es muss hierzu ergänzend bemerkt werden, dass nach der Ansicht des Herrn Matthsson Anhalonium Lewinii nur eine Varietät von Anhalonium Williamsii, nicht eine eigene Art darstellt. Es würden daher als Stammpflanzen der Pellote beide genannte Anhalonien zu bezeichnen sein.

Ehe ich auf die Untersuchung dieser Cacteen näher eingehe, möchte ich mich vorher mit der Auffindung und den Eigenschaften des bisher unbekannten alkaloidischen Bestandtheils von Anhalonium fissuratum, von dem mir eine so grosse Menge zur Verfügung stand, beschäftigen.

1. Anhalonium fissuratum.

Anhalonium fissuratum (Mammillaria fissurata Engelm.) kommt nach Engelmann[1]) vor am Pecos- und San Pedro-Fluss, ferner auf den Felsen des cañon des Rio grande. In ersteren Gegenden soll die Pflanze indessen nach Herrn Matthsson's Mittheilung nicht mehr oder nur ganz vereinzelt zu finden sein. Die von mir untersuchten Exemplare stammten aus der Sierra Madre.

Wie die Abbildung (Fig. 1, S. 70) erkennen lässt, trägt die Pflanze an ihrem mehr flachgedrückten oberen Theil eine Anzahl von dachziegelartig gelagerten Hervorragungen, deren Oberflächen in mannigfacher Weise eingekerbt erscheinen. Diese Warzen waren an vielen meiner getrockneten Stücke zu sehen und von hellgraugrüner Farbe. Der untere Theil der Pflanze ist gelbgrau gefärbt.

Anhalonium fissuratum erreicht eine ziemlich ansehnliche Grösse. Nach Mittheilung des Herrn Fuchs werden Pflanzen bis zu 2 Pfund (engl.) Gewicht gefunden. Die getrockneten Scheiben, die aus dem oberen Theil der Pflanze stammten, hatten einen Durchmesser von 7—9 cm.

Eine Anzahl der Scheiben war auf ein dünnes Strohseil in Kranzform aufgereiht. Wahrscheinlich wird der Cactus in dieser Form zum Verkauf gebracht.

Der Geschmack, der sich beim Zerkauen bemerklich macht, ist süsslich-fade und nicht im Geringsten bitter.

Das Gewicht der mir zur Verfügung stehenden Menge betrug sofort nach der Ankunft 42 kg. Durch längeres Trocknen an der

1) Cactaceae of the Boundary. St. Louis 1858. p. 17. Diesem Werke ist die beigegebene Abbildung entnommen.

Sonne gingen 6,6 kg verloren. Der grösste Theil wurde auf einer Mühle zu einem gröblichen Pulver zermahlen und in dieser Form zur Untersuchung verwendet.



Fig. 1. Anhalonium fissuratum (nach Engelmann, l. c.).

Die ersten Versuche, bei denen die Droge mit warmem Wasser extrahirt und dieses wässrige Extract bei alkalischer Reaction mit Aether geschüttelt wurde, liessen die Anwesenheit eines Alkaloids in diesem Cactus vermuthen. Der Rückstand der Aetherausschüttelung reagirte alkalisch und gab in saurem Wasser gelöst mit Jodkaliumjodquecksilber, Phosphormolybdänsäure u. s. w. Niederschläge.

Der Rückstand einer Aetherausschüttelung, die mit dem wässrigen Extract von 200 g Droge gemacht worden war, lähmte einen Frosch in 25 Minuten. Es lag also wahrscheinlich ein physiologisch wirksames Alkaloid vor.

Zur Verarbeitung grösserer Mengen erschien die Extraction mit Wasser wenig geeignet, denn das Pulver saugte stark aufquellend grosse Wassermengen auf, die auch durch Pressen schwer wiederzugewinnen waren. Es hätte grosser Gefässe bedurft, um die ansehnliche Menge der Mutterdroge in nicht zu langer Zeit zu extrahiren. Die Aufquellung konnte vermieden werden, wenn anstatt Wasser verdünnter Alkohol angewendet wurde, den ich durch Zusatz von Ammoniak alkalisch

machte, um die Base aus etwa in Alkohol unlöslichen Salzen frei zu machen.

Die Isolirungsmethode war also folgende: Die zermahlene Mutterdroge wird mit verdünntem ammoniakhaltigem Weingeist bei 40—50° wiederholt extrahirt. Die gelbgrün gefärbten Auszüge werden vereinigt abdestillirt. Der syrupöse, sauer reagirende Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der Alkohol möglichst vollständig durch Abdampfen entfernt. Hierbei scheiden sich ziemlich erhebliche Mengen eines zähen grünen Harzes ab, das weder in Säuren noch Alkalien völlig löslich ist. Die Trennung dieses unangenehmen Körpers vom Wasserextract ist langwierig, da das Harz die Poren des Filters rasch verstopft und dadurch die Filtration sehr verzögert wird. Das braungefärbte, ziemlich klare Filtrat wird mittelst Ammoniak von Neuem alkalisch gemacht und wiederholt mit grossen Mengen Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestilliren des Aethers bleibt ein brauner, stark honigartig riechender Syrup zurück, der sich in Wasser, auch bei Säurezusatz nur theilweise löst und stark alkalisch reagirt. Dieser wird in schwefelsaurem Wasser gelöst mit der Vorsicht, eine neutrale Reaction zu erhalten. Von dem ungelöst bleibenden braunen Harz wird abfiltrirt und die Lösung im Vacuum über Schwefelsäure zur Krystallisation gebracht. Es scheiden sich schliesslich stark braun gefärbte tafelförmige Krystalle ab, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Alkohol (90 Proc.) gereinigt werden. Die Gesammtausbeute ist sehr gering. In einem brauchbaren Versuche wurden 0,2 g schwefelsaures Salz pro Kilogramm erhalten. Die freie Base kann aus dem Rückstand der Aetherausschüttelung nicht direct erhalten werden. Zwar bilden sich nach langem Stehen in dem braungefärbten Syrup undeutliche Krystalle. Jedoch ist deren Trennung von dem beigemengten harzigen Bestandtheil unausführbar. Dagegen gelingt es leicht, das freie Alkaloid zu erhalten, wenn man eine concentrirte wässrige Lösung der schwefelsauren Verbindung mit Ammoniak in nicht zu grossem Ueberschuss versetzt. Zunächst bleibt die Lösung ganz klar. Erst nach einiger Zeit zeigen sich am Boden des Gefässes wenige kleine Krystalle, die sich langsam vermehren.

Diese krystallinische Base, der ich den Namen Anhalin gebe, bildet weisse, undurchsichtige, zugespitzte Prismen von ungefähr 2 mm Länge, die sternförmig gruppirt sind. Auf dem Platinblech erwärmt, schmilzt die Substanz zu einer klaren hellgelben Flüssigkeit, die Dämpfe ohne charakteristischen Geruch abgiebt. Im Röhrchen schmilzt sie glatt und ohne Zersetzung bei 115° und erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Die Löslichkeit in kaltem Wasser ist sehr gering,

besser löst sich das Anhalin in heissem, sehr leicht in Alkohol, Methylalkohol, Aether und Petroleumäther. Es gelingt jedoch nicht, das Alkaloid aus einem dieser Lösungsmittel in analysenreiner Form zu erhalten, vielmehr sind die ausgeschiedenen Krystalle stets mehr oder weniger braun gefärbt.

Es musste daher auf die Ermittelung der Zusammensetzung der freien Base verzichtet werden.

Die wässrige und alkoholische Lösung bläut deutlich rothes Lakmuspapier. Verdünnte Säuren, auch Essigsäure, lösen das Alkaloid rasch. Die Lösung hat einen bitter-salzigen Geschmack, der sich etwa mit dem der Jodkaliumlösungen vergleichen lässt.

Concentrirte Salz- und Schwefelsäure lösen die zu Pulver zerriebenen Krystalle schnell ohne Färbung auf. Auch beim Erwärmen färbt sich die Lösung nicht. Setzt man zu der schwefelsauren Lösung einen Tropfen Salpetersäure, so entsteht eine grüne Farbe. Besonders charakteristisch ist folgende Reaction: Man erwärmt eine kleine Menge der Krystalle mit 1—2 Tropfen Salpetersäure auf dem Wasserbade und setzt zu der gelbgefärbten Flüssigkeit Kalilauge im Ueberschuss. Es entsteht eine schöne orangerothe Färbung, die längere Zeit bestehen bleibt.

Durch Jodkaliumjodquecksilber, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Jodkaliumjodwismuth werden in den Salzlösungen starke amorphe Niederschläge bewirkt. Jodjodkalium bewirkt einen braunen aus Tropfen bestehenden Niederschlag, der nach einiger Zeit zu Prismen erstarrt.

Platinchlorid, Goldchlorid und Quecksilberchlorid erzeugen in wässrigen Salzlösungen keine Fällungen, in alkoholischer Lösung aus Tröpfchen bestehende Niederschläge. Versuche, die Metalldoppelsalze aus verschiedenen Lösungsmitteln krystallinisch zu erhalten, schlugen fehl.

Dagegen bildet das Anhalin mit einigen Säuren gut charakterisirte, zur Analyse verwendbare Salze.

Schwefelsaures Anhalin $(C_{10}H_{17}NO)_2 . H_2SO_4 + 2H_2O$. Das auf die oben beschriebene Weise dargestellte Salz krystallisirt in farblosen glänzenden, äusserst dünnen Tafeln, die in kaltem Wasser sehr leicht löslich sind. Etwas schwerer lösen sie sich in kaltem, leicht in heissem 90 proc. Alkohol. Bei 197° schmilzt das Salz ohne Färbung.

1. 0,3880 der lufttrockenen Substanz verloren bei 100° bis zum constanten Gewicht 0,0300 Wasser = 7,73 Proc.
2. 0,6887 verloren 0,0550 Wasser = 7,98 Proc.
3. 0,5018 verloren im Vacuum über Schwefelsäure 0,0378 Wasser = 7,53 Proc.

4. 0,2126 wasserfrei lieferten mit Bleichromat verbrannt 0,4295 CO_2 = 55,09 Proc. C und 0,1622 H_2O = 8,47 H.
5. 0,1978 lieferten 0,4005 CO_2 = 55,22 Proc. C und 0,1465 H_2O = 8,23 Proc. H.
6. 0,2100 wasserfrei lieferten nach Kjeldal (Modification von Gunning-Arnold) 0,01564 NH_3 = 6,13 Proc. N.
7. 0,2335 wasserfrei lieferten 0,1255 $BaSO_4$ = 22,44 Proc. H_2SO_4.

Berechnet für $(C_{10}H_{17}NO)_2H_2SO_4 + 2H_2O$	Gefunden I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
H_2O = 7,69	7,73	7,98	7,53	—	—	—	—
C = 55,56	—	—	—	55,09	55,22	—	—
H = 8,56	—	—	—	8,47	8,23	—	—
N = 6,43	—	—	—	—	—	6,13	—
H_2SO_4 = 22,68	—	—	—	—	—	—	22,44

Dem freien Alkaloid kommt sonach die Formel $C_{10}H_{17}NO$ zu, und es zeichnet sich das Anhalin von den meisten übrigen Alkaloiden durch ein auffallend niedriges Moleculargewicht aus.

Chlorwasserstoffsaures Anhalin $C_{10}H_{17}NO.HCl$.

Eine wässrige Lösung des schwefelsauren Salzes wird mit einer eben ausreichenden Menge Chlorbaryum versetzt, um die Schwefelsäure zu fällen. Beim Verdunsten des Filtrats hinterbleibt ein gelblich gefärbter Syrup, der auch bei längerem Stehen keine Krystalle ausscheidet.

Es gelingt, auf folgende Weise die salzsaure Verbindung krystallinisch zu erhalten. Man löst den Syrup in absolutem Alkohol und versetzt die Lösung mit kleinen Mengen Aether. Das Anhalinchlorid scheidet sich in feinen glänzenden Täfelchen ab, die in Wasser, Alkohol und Methylalkohol ausserordentlich leicht löslich sind.

Die erhaltene lufttrockene Verbindung verliert weder im Vacuum über Schwefelsäure noch bei 100° an Gewicht und enthält demnach kein Krystallwasser.

0,3295 lieferten mit Silbernitrat gefällt 0,2340 AgCl = 18,06 Proc. HCl.

Berechnet für $(C_{10}H_{17}NO)HCl$	Gefunden
HCl = 17,93 Proc.	18,06 Proc.

Oxalsaures Anhalin $(C_{10}H_{17}NO)_2(COOH)_2$.

Wenn der beim Abdestilliren des Aethers verbleibende, das freie Anhalin enthaltende braune Rückstand anstatt mit Schwefelsäure mit Oxalsäure neutralisirt wird, so erhält man oxalsaures Anhalin, das sich durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Alkohol leicht reinigen lässt. Es ist sowohl in der Krystallform als auch bezüglich seiner Löslichkeit dem schwefelsauren Salz sehr ähnlich.

Weder über Schwefelsäure im Vacuum noch beim Erhitzen auf 100° verliert es an Gewicht, enthält also kein Krystallwasser.

0,4235 Substanz mit Calciumacetat gefällt lieferten 0,0555 CaO entsprechend 0,0892 Oxalsäure = 21,06 Proc.

Berechnet für $(C_{10}H_{17}NO)_2(COOH)_2$	Gefunden
$(COOH)_2$ = 21,25	21,06

Weitere Untersuchungen, die Aufklärung über die Constitution des Anhalins hätten geben können, mussten leider wegen Mangels an Material unterbleiben.

Ausser dem eben beschriebenen Alkaloid scheint im Anhalonium fissuratum kein anderes enthalten zu sein. Schüttelt man den mit Aether behandelten Auszug mit Chloroform, so gehen noch Spuren eines Alkaloids in dasselbe über, wie sich durch die verschiedenen Alkaloidreagentien zeigen lässt.

Eine Wirkungsprobe am Frosch ergiebt, dass noch kleine Mengen von Anhalin durch das Chloroform ausgezogen werden, die der Ausschüttelung mit Aether entgangen sind.

Die pharmakologischen Wirkungen des Anhalins.

Das Anhalin ist, wie schon aus den mit den wässrigen Extracten angestellten Vorversuchen hervorging, sehr wenig wirksam. An Säugethieren erhielt ich mit den mir zur Verfügung stehenden Mengen keine charakteristischen Vergiftungserscheinungen. Eine Katze (2,8 kg) zeigte nach subcutaner Einführung von 0,3 g Anhalinsulfat ausser heftigem Erbrechen keine Symptome und war nach 45 Minuten wieder ganz munter. Ich selbst habe 0,1 g schwefelsaures Anhalin per os genommen, ohne die geringste Aenderung im Befinden zu bemerken.

Auch bei Fröschen bringen Dosen von 10 mg kaum eine Wirkung hervor. Grössere Dosen von 2—5 cg erzeugen bei beiden Froscharten eine schwere Vergiftung. Wenige Minuten nach der Injection ist eine auffallende Trägheit und Langsamkeit der Bewegungen bemerklich. Sehr bald hört das Thier auf, spontan zu athmen, und kann ohne besondere Vorsicht auf den Rücken gelegt werden. Nur ganz starke Reize bringen es zur Bauchlage zurück. Zu dieser Zeit hat der Frosch seine natürliche Haltung verloren; der Bauch liegt flach auf der Tischplatte. Stärkeres Kneifen bewirkt nur geringe oder gar keine Bewegungen der Extremitäten. Hat schliesslich jede Bewegung aufgehört, so sieht man das Herz zwar langsamer, aber ganz regelmässig noch fortschlagen. Durch elektrische Reizung des Rückenmarks, des Ischiadicus oder des Muskels wird, wie beim normalen Thier, Tetanus bewirkt.

Versuch I. 21. October. Mittelgrosse Rana temporaria.

11 h. 46 m. 0,05 g Anhalinsulfat in den Bauchlymphsack injicirt.

11 h. 54 m. Das Thier wird in seinen Bewegungen sehr träge. Es springt bei Berührung schwerfällig und ungeschickt. Rückenlage wird nicht ertragen.

12 h. 6 m. Lässt sich auf den Rücken legen. Hinterextremitäten fast schlaff. Athmet nur reflectorisch.

12 h. 15 m. Das Thier sitzt oder liegt ganz platt auf dem Tisch. Respiration hat ganz aufgehört. Das Herz macht 25 Contractionen in der Minute.

12 h. 52 m. Das Thier liegt ganz still und ist vollständig schlaff. Bei sehr starkem Kneifen zieht es die Beine ganz wenig an. Herzcontraction 24. Bei Reizung des Rückenmarks Tetanus.

3 h. Vollständige Paralyse. Herz schlägt noch 24 mal in der Minute. Reizung des Rückenmarks und des Ischiadicus erzeugt Tetanus.

22. October Vormittags 9 h. Todt. Muskeln reagiren bei directer und Nervenreizung.

Aus diesem und anderen damit übereinstimmenden Versuchen lässt sich der Schluss ziehen, dass das Anhalin beim Frosch ohne irgend welche vorherige Erregung eine Lähmung des Centralnervensystems hervorruft, die auf das Gehirn beschränkt zu bleiben scheint.

II. Anhalonium prismaticum (Lem.).

Bezüglich des Fundortes dieser Cactee gilt dasselbe wie von Anhalonium fissuratum. Anhalonium prismaticum erreicht eine ansehnliche Grösse. Das Original, nach dem die beigegebene Abbildung (Tafel I, Fig. 2) angefertigt ist, gehört zu den kleineren und hat einen Durchmesser von 5, eine Länge von 7 cm. Die dreikantigen, spitz auslaufenden Warzen sind im Gegensatz zu denen bei Anhalonium fissuratum ganz glatt.

Die Pflanze ist wenig safthaltig. Der Geschmack ist schwach süsslich, nur die Warzen schmecken ganz unbedeutend bitter.

Drei zur Untersuchung bestimmte frische Exemplare im Gesammtgewicht von 460 g wurden zerschnitten und in der bei Anhalonium fissuratum beschriebenen Weise behandelt. Der nach dem Abdestilliren des Schüttelläthers verbleibende sehr geringe Rückstand reagirte sehr schwach alkalisch und schmeckte eigenthümlich brennend, aber unbedeutend bitter. Der gelbe Syrup, mit Hülfe einer Spur Salzsäure mit Wasser aufgenommen, löste sich bis auf wenige Flocken.

Die wässrige Lösung gab mit Kaliumquecksilberjodid, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure voluminöse amorphe Fällungen. Durch Pikrinsäure erfolgte eine starke Trübung, die beim Erwärmen verschwand.

Einige Centigramme des syrupösen Rückstandes einem Frosche in den Brustlymphsack injicirt, bewirkten nach wenigen Minuten eine Steigerung der Reflexerregbarkeit. Später trat auf äusseren Reiz ein typischer Reflextetanus ein. Nach wenigen Krampfanfällen nahm die Reflexerregbarkeit schnell ab, und das Thier starb unter ausgesprochenen Lähmungserscheinungen. Das Herz war stark contrahirt und machte nur geringe diastolische Bewegungen.

An eine Isolirung des wirksamen Bestandtheils war bei der geringen Ausbeute nicht zu denken. Doch geht aus den obigen Angaben hervor, dass auch Anhalonium prismaticum eine geringe Menge eines pharmakologisch wirksamen Stoffes, wahrscheinlich eines Alkaloids, enthält.

III. Anhalonium Williamsii (Echinocactus Williamsii Lem.).

Dieser, die eigentliche Pellote repräsentirende Cactus ist auf dem Hochplateau von Mexico ziemlich häufig. Er steigt oft, z. B. bei Saltillo und Carneros, 7—8000′ hoch, ist also eine von jenen Cacteen, die bei einigen Grad Kälte keinen Schaden leiden.

Der graugrüne Körper (Tafel I, Fig. 3) ist keulenförmig. Die Warzen fehlen hier, dagegen bemerkt man sanft gerundete Rippen, deren Areolen mit wolligen Haaren besetzt sind. Durchmesser 1½—6 cm, Länge 4—9 cm, Gewicht 6,5—120 g.

Die Pflanze ist sehr wasserreich. Der beim Zerschneiden ausfliessende Saft schmeckt intensiv bitter.

Es standen mir 27 Stück frische Exemplare zur Verfügung im Gesammtgewicht von 1277,5 g. Dieselben wurden in dünne Scheiben geschnitten, dann mit ammoniakalischem Alkohol digerirt, und weiter wurde wie bei Anhalon. fissuratum verfahren. Es zeigte sich, dass durch den Aether reichliche Mengen eines Alkaloids aufgenommen wurden. Erst nach achtmaligem Ausschütteln gingen in den Aether nur noch Spuren über. Nach Destillation der vereinigten Aetherportionen hinterblieb eine bräunliche syrupöse Masse ohne specifischen Geruch, sehr stark alkalisch reagirend. Sie bestand zum allergrössten Theile aus einem Alkaloid, für das ich den Namen Pellotin vorschlage.

Den Rückstand des abdestillirten Aethers habe ich zuerst mit Schwefelsäure neutralisirt, um das Sulfat des Pellotins zu erhalten. Das schwefelsaure Salz krystallisirt indessen, wie sich später gezeigt hat, fast gar nicht, und so habe ich einen anderen Weg zur Reindarstellung des Pellotins eingeschlagen. Der braune Syrup wird mit etwas 96 proc. Alkohol angerührt unter den Exsiccator gestellt. Innerhalb 12—24 Stunden scheiden sich in reichlicher Menge bräunliche

Krystalle ab, die zur weiteren Reinigung aus wenig Alkohol und dann aus Petroleumäther umkrystallisirt werden.

Die Ausbeute ist ausserordenlich reichlich. In einem Versuch erhielt ich aus 614,5 g frischer Cacteen 4,6 g Alkaloid = 0,74 Proc. der frischen Droge.

Dieser bedeutende Alkaloidgehalt wird natürlich noch stark vermehrt beim Trocknen der Pflanze, die einen sehr erheblichen Wassergehalt hat.

Pellotin.

Das freie Alkaloid krystallisirt aus Alkohol in schönen, fast wasserhellen Tafeln, die sich über einander lagern und dadurch würfelähnliche Aggregate bilden. In kleineren Krystallen zwar, aber in ganz analysenreinem Zustand erhält man das Pellotin durch Umkrystallisiren aus leicht siedendem Petroleumäther. Löslich ist es ferner in Aether, Aceton, Chloroform und auch bei längerem Kochen in heissem Wasser, der Lösung eine stark alkalische Reaction ertheilend. Der Geschmack ist intensiv und nachhaltend bitter.

Auf dem Platinblech erwärmt, schmilzt das Pellotin zu einer hellgelben Flüssigkeit unter Abgabe von Dämpfen, die nach flüchtigen Aminbasen riechen. Im Röhrchen erhitzt, findet das Schmelzen statt bei 110°.

Die lufttrockene Substanz verlor bei 98° nichts an Gewicht und ist also frei von Krystallwasser.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Alkaloid mit schwach gelblicher Farbe, die sich beim längeren Stehen oder Erwärmen nicht verändert. Concentrirte Salpetersäure löst die Krystalle mit braunrother Farbe, die beim Erwärmen in eine intensive Permanganatfarbe übergeht. Eine ganz ähnliche Färbung entsteht beim Behandeln des Pellotins mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure.

Die Alkaloidreagentien geben mit den Lösungen der Pellotinsalze Niederschläge, die, zuerst amorph, fast sämmtlich in kurzer Zeit zu schönen Krystallgebilden erstarren.

Kaliumquecksilberjodid: kurze dicke Prismen.

Kaliumcadmiumjodid: farblose rechteckige Tafeln, zu eigenthümlich dendritischen Figuren aneinandergelagert.

Kaliumwismuthjodid: orangerothe gekrümmte Nadeln.

Jodjodkalium: hellbraune dünne lange Nadeln.

Pikrinsäure: sternförmig gruppirte Prismen.

Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure geben amorphe Fällungen. Gerbsäure erzeugt keinen Niederschlag, ebensowenig Goldchlorid.

Die Elementaranalysen der über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergaben folgende Zahlen:

I. 0,2192 mit Bleichromat verbrannt lieferten 0,5215 CO_2 = 64,88 C und 0,1810 H_2O = 9,17 Proc. H.
II. 0,1636 lieferten 0,3905 CO_2 = 65,01 Proc. C und 0,1260 H_2O = 9,01 Proc. H.
III. 0,2355 lieferten 14 ccm Stickstoff bei 14° C. und 751 mm Bar. über einer Kalilauge von 1,255 spec. Gewicht = 0,01479 N = 6,26 Proc.

Berechnet für $C_{13}H_{21}NO_3$	Gefunden: I.	II.	III.
C = 65,27	64,88	65,01	—
H = 8,79	9,17	9,01	—
N = 5,85	—	—	6,26

Pellotin — Platinchlorid $(C_{13}H_{21}NO_3.HCl)_2PtCl_4$.

Die Moleculargrösse wurde mit Hülfe des Platindoppelsalzes ermittelt. Diese Verbindung lässt sich sehr leicht gewinnen durch Versetzen einer schwach salzsauren alkoholischen Pellotinlösung mit Platinchlorid. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Salz in goldgelben, farnwedelähnlichen Krystallaggregaten ab, die mit Alkohol und kaltem Wasser abgespült und getrocknet wurden. In heissem Wasser sind sie etwas löslich.

Die lufttrockenen Krystalle enthalten kein Krystallwasser.

I. 0,3255 lieferten 0,0721 Pt = 22,12 Proc.
II. 0,3025 lieferten 0,0667 Pt = 22,05 Proc.
III. 0,2598 mit Aetzkalk geglüht 0,2598 AgCl = 0,0624 Cl = 24,02 Proc.

$(C_{13}H_{21}NO_3HCl)_2PtCl_4$ Berechnet für	I. Gefunden:	II.	III.
Pt = 22,22	22,12	22,05	—
Cl = 23,91	—	—	24,02

Von den einfachen Salzen des Pellotins ist das Chlorid und das Oxalat dargestellt worden.

Ersteres krystallisirt in harten Prismen und ist in Wasser sehr leicht löslich. Das oxalsaure Salz bildet Nadeln, die in Alkohol unlöslich, in kaltem Wasser sehr wenig löslich sind. Die Darstellung eines krystallinischen Pellotinsulfats ist mir bis jetzt nicht gelungen.

Ausser dem eben beschriebenen Alkaloid scheint in Anhalonium Williamsii kein anderes vorhanden zu sein. Der von der Aetherausschüttelung verbleibende Rückstand besteht ausschliesslich aus Pellotin, dessen charakteristische Krystalle noch in den letzten Mutterlaugen auftreten.

Schüttelt man das mit Aether behandelte Pflanzenextract mit

Chloroform, so gehen stark färbende Substanzen in dasselbe über. Der Destillationsrückstand, dessen Menge wesentlich geringer als der vom ätherischen Auszug ist, zeigt sich als stark braun gefärbte, neutral reagirende zähe Masse, die mit den Reagentien schwache Alkaloidreactionen gab. Etwas Krystallinisches konnte daraus nicht erhalten werden. Die Reactionen sind wohl durch kleine Mengen von Pellotin, die noch durch das Chloroform dem Extract entzogen wurden, hervorgerufen worden.

In welcher Weise das Pellotin pharmakologisch wirksam ist, darüber sollten einige wenige Versuche an Kalt- und Warmblütern vorläufigen Aufschluss geben.

Bei Fröschen sind Gaben von weniger als 5 mg der freien Base ohne jede Wirkung.

Dosen von 5 mg erzeugen eine bald vorübergehende Steifigkeit der Extremitäten und dadurch bewirkte träge Bewegungen. Injicirt man 8—10 mg Pellotin, so zeigt sich das Bild der Wirkung vollkommen. Sehr bald tritt die schon erwähnte Trägheit der Bewegungen auf, das Thier hüpft sehr ungeschickt und beharrt in der Rückenlage. Nach 30—40 Minuten bemerkt man eine deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit. Die Steifigkeit der Glieder nimmt ab, und man bemerkt bei aufmerksamerer Beobachtung eine eigenthümliche Veränderung an den Stellungen, die das Thier einnimmt. Die Oberschenkel stehen zur Längsaxe des Thieres rechtwinklig, die Unterschenkel wiederum rechtwinklig zum Oberschenkel — kurz, man sieht das Thier in der Haltung, wie sie Boehm als charakteristisch für die Baryum-Vergiftung schildert. Die Schwimmhäute sind krampfhaft gespreizt. Auch der „Schreireflex“ tritt bei der jeweiligen Berührung ein. Dieser Symptomencomplex entwickelt sich je nach der Grösse der Gabe innerhalb von 6—10 Stunden immer ausgeprägter. Nach dieser Zeit treten dann krampfhafte Streckungen der Hinterextremitäten wie beim Strychnintetanus ein, während die vorderen Extremitäten in der bekannten Flexionsstellung verharren. Diese Krampfanfälle, die im späteren Stadium der Vergiftung (nach 24 Stunden) auch ohne äussere Veranlassung einzutreten pflegen, werden in der Regel beim Beginn von jenem eigenthümlichen Schrei begleitet.

Dieses Stadium kann nun einige Tage mit ungeschwächter Intensität fortdauern. Bei Vergiftung mit 8—10 mg verlieren sich die tetanischen Anfälle am 3.—4. Tage. Es bleibt dann noch einige Zeit eine erhöhte Reflexerregbarkeit bestehen, die schliesslich ganz allmählich schwindet. Bei grösseren Dosen von mehr als 0,02 ist die Lähmung so stark, dass keine Erholung möglich ist.

Versuch II. 23. October. R. esculenta.

10 h. Das Thier erhält 0,010 Pellotin in saurem Wasser gelöst in den Brustlymphsack.

10 h. 14 m. Das Thier bewegt sich träge. Steifigkeit der Extremitäten.

10 h. 17 m. Die Rückenlage wird ertragen.

10 h. 34 m. Hüpft sehr schwerfällig und ungeschickt. Schwimmhäute gespreizt.

10 h. 55 m. Charakteristische Stellung der Hinterextremität. Bei Berührung ein Schrei.

Am folgenden Tage 10 h. Morgens Status idem.

12 h. 45 m. Tetanische Krämpfe der Hinterextremitäten.

Diese Anfälle dauern bis 27. October. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit verliert sich im Laufe der nächsten Tage.

Versuch III. 27. October. R. esculenta.

10 h. 30 m. 0,02 Pellotin in den Brustlymphsack injicirt.

10 h. 58 m. Das Thier erträgt die Rückenlage.

11 h. 2 m. Ohne äussere Veranlassung folgen eine Reihe tetanischer Krampfanfälle. Kein Schreireflex. Opisthotonus. Allmählich werden die Anfälle schwächer.

11 h. 20 m. Vollständige Parese. Herz schlägt noch bis zum Abend.

Es mag noch erwähnt werden, dass das Vergiftungsbild bei Rana temporaria keine abweichenden Symptome darbot.

Auch an Warmblütern habe ich einige Versuche angestellt, aus denen hervorgeht, dass die wirksame Dosis des Pellotins bei subcutaner Application für Kaninchen 0,07 pro kg, die tödtliche ungefähr 0,1 pro kg beträgt. Bei Katzen ist eine etwas kleinere Giftmenge (0,05 pro kg) wirksam. Die Symptome der Vergiftung beim Kaninchen sind folgende: Sehr bald nach der Injection (5—6 M.) giebt das Thier seine hockende Stellung auf und streckt die Extremitäten aus. Der Kopf sinkt herab, so dass die Schnauze den Boden berührt. Ab und zu versucht das Thier den Kopf zu erheben, lässt ihn aber stets wieder sinken.

Plötzlich wird der Kopf unter starkem Zittern in den Nacken gezogen. Das Thier bewegt sich nicht mehr, wenn es gereizt wird. Vielmehr treten meistens nach äusseren Reizen eine Reihe von tetanischen Krampfanfällen, besonders der vorderen Extremitäten mit Trismus und Opisthotonus auf. Ist eine genügende Giftmenge zugeführt, so geht das Thier im ersten Anfall zu Grunde. Im entgegengesetzten Fall geht die Wirkung sehr bald vorüber.

Bei einer Katze, an der ich mehrere Versuche ausführte, traten vier Anfälle von 20—45 Secunden Dauer auf. Ausserdem war Speichelfluss und Nystagmus im Anfang der Vergiftung zu bemerken.

Versuch IV. 24. October. Kleines Kaninchen, 860 g schwer.

11 h. 35 m. 0,1 Pellotin in saurem Wasser gelöst subcutan injicirt. Sofort heftiges Schreien.

11 h. 42 m. Extremitäten gelähmt. Klonische Krämpfe der Nackenmuskeln. Zittern des Kopfes.

11 h. 45 m. Ohne äussere Veranlassung starker Tetanus, Opisthotonus. Tod.

Versuch V. 25. October. Kaninchen, 1060 g schwer.

10 h. 8 m. 0,07 Pellotin subcutan. Kein Schreien.

10 h. 14 m. Streckt die Extremitäten aus. Der Kopf sinkt mit der Schnauze auf den Boden.

10 h. 39 m. Der Kopf zittert, wird heftig in den Nacken gezogen.

10 h. 55 m. Tetanischer Krampfanfall. Trismus. Opisthotonus.

11 h. 8 m.
11 h. 16 m. } Dasselbe.
14 h. 28 m.

11 h. 45 m. Das Thier ist wieder normal.

Die eigenthümlichen Wirkungen der Pellote, von denen die Berichte aus Mexico erzählen, lassen sich mit den Ergebnissen meiner Thierversuche zunächst nicht in Einklang bringen.

Einige Beobachtungen über die Wirkungen kleiner Dosen Pellotin auf gesunde Menschen (z. Th. mich selbst) lassen aber erkennen, dass diesem Alkaloid Eigenschaften zukommen, die bei den Thierversuchen nicht zur deutlichen Wahrnehmung gelangen. Aus den Versuchen an Menschen geht hervor, dass Dosen von 0,05—0,06 eine merkbar einschläfernde Wirkung haben. Ungefähr 2 Stunden nach Einführung des Pellotins in den Magen zeigte sich ein ausgesprochenes Müdigkeitsgefühl, Schwere der Augenlider und Abneigung gegen körperliche und geistige Anstrengung. Da in allen Versuchen die gewöhnliche Beschäftigung im Laboratorium fortgesetzt wurde, so schwanden diese Symptome innerhalb 1/2—1 Stunde fast vollständig. Nicht unerwähnt soll bleiben, dass in allen Versuchen eine Verminderung der Pulsfrequenz zu beobachten war. Dies ergiebt sich aus folgenden Daten:

H. nimmt 9 h. 30 m. 0,06 Pellotin in schwefelsäurehaltigem Wasser. Pulsfrequenz 88.

10 h. 25 m. Puls 78. 10 h. 50 m. starkes Müdigkeitsgefühl. Schwere in den Augenlidern. Puls 72.

11 h. 10 m. Puls 68. Am Nachmittag 3 h. Puls 82.

K. nimmt 9 h. 25 m. 0,05 Pellotin in essigsäurehaltigem Wasser. Pulsfrequenz 58.

11 h. 15 m. Gefühl von Müdigkeit. Puls 50.

11 h. 50 m. Puls 48.

Weitere Untersuchungen werden darüber Aufschluss geben, in wie weit das Pellotin einer therapeutischen Anwendung fähig ist.

VI. Anhalonium Lewinii.

Diese Art ist der vorigen so ähnlich, dass von manchen Cacteenkennern, wie Matthsson und Schumann[1]), sie nur als Varietät von Anhalonium Williamsii angesehen wird.

In der That ist, wie das abgebildete Exemplar (Tafel I, Fig. 4) zeigt, nur die Anzahl der Rippen verschieden. Die Mexicaner bezeichnen, wie schon erwähnt, beide Anhalonien als „pellotes". Nach den unten angeführten Resultaten der chemischen Untersuchung scheinen jedoch wesentliche Unterschiede in den Bestandtheilen zwischen beiden vorhanden zu sein.

L. Lewin (l. c.) hat vor einigen Jahren über die Wirkung des Anhalonium Lewinii Mittheilungen gemacht. Nach seinen Versuchen lässt sich aus der Droge auf verschiedene Methoden eine basische syrupöse Substanz gewinnen, die nach ihrem Verhalten gegen Reagentien ein Alkaloid zu sein scheint und die vorläufig als Anhalonin bezeichnet wird. Die an Kalt- und Warmblütern angestellten Vergiftungsversuche zeigten, dass die Wirkungen der Droge denen des Strychnins und Brucins ausserordentlich ähnlich sind. Quantitative Angaben über die wirksame Dosis werden leider nicht mitgetheilt, so dass man keine Vorstellung von dem Grad der Giftigkeit des Stoffes erhält.

Lewin giebt an, dass die aus Mexico stammende Droge dort als Muscale Buttons bezeichnet und als narkotisches Genussmittel verkauft und gebraucht wird. Herr Dr. Tischer theilte auf eine Anfrage mit, dass ihm diese Bezeichnung nicht bekannt wäre, dass Muscale auch kein spanisches Wort wäre, aber vielleicht aus Mezcál (Branntwein aus Agave-Arten) corrumpirt sein könnte.

Das mir zur Verfügung stehende Rohmaterial bestand in 4 frischen Pflanzen im Gewicht von 399 g. Dieselben wurden in feine Scheiben zerschnitten. Die Scheiben, besonders die aus dem oberen grünen Theil der Pflanze stammenden, hatten einen stark bitteren Geschmack.

Mittelst ammoniakalischem Alkohol wurde in der oben beschriebenen Weise ein Auszug hergestellt, der dann bei alkalischer Reaction wiederholt mit Aether geschüttelt wurde. Nach Abdestilliren des Aethers blieb ein stark alkalisch reagirender, eigenthümlich riechen-

---

1) Engler und Prantl, Die natürlichen Pflanzenfamilien. Leipzig 1894. Lief. 103. Cactaceae v. R. Schumann.

der brauner Syrup zurück, der nach mehrwöchentlichem Stehen im Exsiccator keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Es wurde darauf versucht, ein krystallinisches Salz zu erhalten. Durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure bis zur neutralen Reaction gelang es, den Syrup bis auf wenige Harztheilchen in klare Lösung zu bringen. Nach eintägigem Stehen hatten sich aus dieser Lösung schöne stark glänzende farblose Nadeln abgeschieden, die abfiltrirt und mit etwas Alkohol abgewaschen wurden. Nach dem Trocknen an der Luft wurde das Gewicht bestimmt: 0,2 g. Ich bezeichne diese Krystallportion mit A.

Nach mehrtägigem Stehen der mit etwas Alkohol versetzten Mutterlauge im Exsiccator hatte eine neue Krystallisation stattgefunden. Die jetzt ausgeschiedene Verbindung war schon ihrer Krystallform nach als verschieden von A zu erkennen. Es waren kleine rhombische Tafeln, die gar keinen Glanz besassen. Da sie noch etwas gelblich gefärbt waren, wurden sie aus wenig Wasser umkrystallisirt und nun rein weiss erhalten. Das Gewicht dieser Portion (B) betrug ebenfalls 0,2 g.

Aus der verbleibenden bräunlichen Mutterlauge schied sich nichts mehr ab. Infolgedessen wurde sie mit Ammoniak alkalisch gemacht und nochmals mit Aether geschüttelt. Aus dem Destillationsrückstand des Schütteläthers, einem bräunlich gefärbten Syrup, konnte aber bisher trotz aller Bemühungen keine weitere krystallinische Abscheidung erhalten werden. Ich werde weiterhin zeigen, dass darin noch ein dritter, von A und B verschiedener, stark giftiger Körper enthalten ist.

Die mit A bezeichneten Krystalle, deren geringe Menge zwar zur Analyse nicht genügte, aber doch hinreichend war zur Anstellung einiger Versuche und Reactionen, lösen sich in Alkohol fast gar nicht, schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser. Der Schmelzpunkt wurde bei 169° gefunden.

Mit Salpetersäure oder salpetersäurehaltiger Schwefelsäure giebt die Substanz die schon beim Pellotin beobachtete, von Lewin auch für das Anhalonin als charakteristisch angegebene Reaction.

Auch darin hat diese Verbindung mit dem Pellotin grosse Aehnlichkeit, dass sie mit einigen Alkaloidreagentien schön krystallisirende Salze bildet. Es sind dies folgende:

Kaliumquecksilberjodid: Schneeweisse, gut ausgebildete mikroskopische Täfelchen.

Jodjodkalium: Sehr dünne lange Nadeln von prächtig stahlblauer Farbe.

Platinchlorid: Hellgelbe feine garbenförmig gruppirte Nadeln, in Wasser fast unlöslich.

Amorphe Niederschläge werden erzeugt durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Kaliumwismutjodid. Pikrinsäure, Kaliumcadmiumjodid, Goldchlorid und Gerbsäure geben keine Niederschläge.

Um die pharmakologische Wirkung kennen zu lernen, habe ich, soweit es die geringe Menge des vorliegenden Materials erlaubte, einige wenige Versuche an Fröschen angestellt. Die Wirksamkeit der Verbindung ist ziemlich gering, erst Dosen von 0,02 erzeugen deutliche Vergiftungserscheinungen. Von drei übereinstimmenden Versuchen möge der eine hier angeführt werden.

Versuch VI. 2. November. Muntere Rana temporaria.

10 h. 3 m. Erhält 0,02 des schwefelsauren Salzes in schwach erwärmtem Wasser gelöst in den Brustlymphsack injicirt.

10 h. 15 m. Bewegt sich langsam und träge.

10 h. 17 m. Athmung hat aufgehört. Erträgt die Rückenlage. Hüpft nur bei starkem Kneifen mit der Pincette.

10 h. 30 m. Das Thier liegt ganz platt auf der Unterlage. Auch die stärksten Reize lösen keine Bewegungen mehr aus. Der faradische Strom bewirkt sowohl vom Rückenmark, wie vom Nerven aus Tetanus. Bei Eröffnung des Thorax wird das Herz langsam, aber regelmässig schlagend gefunden.

Auch bei stärkerer Dosis verläuft die Vergiftung, wie eben geschildert. Niemals konnte eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit beobachtet werden.

Soweit die wenigen angestellten Versuche ein Urtheil erlauben, lässt sich sagen, dass das Alkaloid A bei Fröschen ohne vorherige Erregung eine Lähmung gewisser Theile des Centralnervensystems bewirkt.

Das schwefelsaure Alkaloid B löst sich weit leichter in kaltem Wasser, als die eben beschriebene Verbindung. Im Röhrchen erhitzt zersetzt es sich, ohne zu schmelzen, bei 220°. Durch salpetersäurehaltige Schwefelsäure erhält man dieselbe Braunrothfärbung, wie bei A.

Die wässrige Lösung giebt mit folgenden Reagentien amorphe Niederschläge: Jodjodkalium (feuerroth), Kaliumwismutjodid (rothbraun), Phosphormolybän- und Phosphorwolframsäure (gelblichweiss). Mit Kaliumquecksilberjodid bildet sich ein in citronengelben kurzen in Drusen gruppirten Nadeln krystallisirendes Doppelsalz. Platinchlorid erzeugt eine aus der wässrigen Lösung ganz allmählich sich

abscheidende Verbindung, die aus kurzen breiten, schräg abgeschnittenen Prismen besteht.

Goldchlorid, Kaliumcadmiumjodid, Pikrinsäure und Gerbsäure geben keine Niederschläge.

Es ergeben sich aus den angeführten Eigenschaften von B verschiedene Punkte, die dafür sprechen, dass diese Verbindung nicht mit A identisch ist. Abgesehen von der abweichenden Krystallform und Löslichkeit wären hervorzuheben der verschiedene Schmelzpunkt und die mit Kaliumquecksilberjodid, Platinchlorid und Jodjodkalium entstehenden Verbindungen, die sich durchaus ungleich verhalten.

Hierzu kommt noch die abweichende pharmakologische Wirkung.

Schon Dosen von 5 mg sind beim Frosch wirksam. Diese Quantität genügt, um das Thier innerhalb einer halben Stunde unfähig zum Hüpfen zu machen; auf starke äussere Reize treten noch schwache zuckende Bewegungen ein. Weder bei dieser noch bei grösseren Dosen habe ich eine Steigerung der Reflexerregbarkeit beobachten können.

Nach den wenigen vorläufigen Versuchen scheint auch B bei Fröschen eine centrale Lähmung hervorzurufen, zu der sich aber bei grösseren Dosen noch eine curarinartige Wirkung auf die intramusculären Nervenendigungen gesellt.

Versuch VII. 23. Januar. Rana esculenta.

10 h. 56 m. 0,02 in den Bauchlymphsack injicirt.

11 h. 8 m. Lässt sich ohne besondere Vorsicht auf den Rücken legen. Athmet nur reflectorisch.

11 h. 12 m. Vermag auch bei starken Reizen nicht mehr zu springen.

11 h. 30 m. Extremitäten völlig gelähmt. Auf elektrische Reizung des Rückenmarks wird von den Muskeln reagirt.

3 h. 30 m. Das Thier noch völlig gelähmt. Reizung des Rückenmarks und Ischiadicus ohne Erfolg. Direct gereizt reagiren die Muskeln. Thorax eröffnet: Herz schlägt langsam, aber regelmässig.

Wie schon erwähnt, gelang es nicht, aus der Mutterlauge von B trotz der verschiedensten eingeschlagenen Wege eine krystallinische Substanz zu erhalten. Dass darin noch ein drittes Alkaloid enthalten war, ergab sich aus der Beobachtung, dass eine mit etwas Säure hergestellte wässrige Lösung des alkalischen Syrups mit sämmtlichen Alkaloidreagentien starke Niederschläge erzeugte, auch mit solchen, die mit A und B keine unlöslichen Verbindungen bildeten, wie Kaliumcadmiumjodid, Pikrinsäure und Goldchlorid.

Injicirt man eine kleine Menge dieser Mutterlauge in saurem Wasser gelöst einem Frosch, so tritt je nach der eingeführten Menge

innerhalb 5—10 Minuten ein Zustand gesteigerter Reflexerregbarkeit ein. Die Zehen werden auseinandergespreizt, die Schwimmhäute gespannt, und beim jeweiligen Anklopfen an das Behältniss hüpft das Thier hoch in die Höhe. In diesem Stadium ist die Respiration äusserst frequent, bis zu 80 in der Minute. Wenige Minuten später kommt es zu kürzer oder länger dauernden tetanischen Krämpfen, die sich bei jeder Berührung wiederholen. Die kleinste Dosis des braunen Syrups, nach der solcher Reflextetanus eintrat, betrug 5 mg. Niemals habe ich, wie beim Pellotin, eine längere Dauer der erhöhten Reflexerregbarkeit beobachten können. Nach kleinen Dosen tritt bald völlige Erholung, nach grösseren (12—20 mg) nach 10—15 Minuten eine rasch anwachsende Abnahme der Reflexerregbarkeit ein, die mit totaler Lähmung des Thiers endigte. Die Herzaction wurde durch das Gift nicht beeinflusst.

Das von Lewin beschriebene, nach der Injection von wässrigen Extracten des Anhalonium Lewinii auftretende eingefallene Aussehen der Frösche habe ich, wenn auch nicht regelmässig, doch mehrere Male im Anfangsstadium der Vergiftung mit der Mutterlauge beobachten können.

Nach den ersten Thierversuchen, aus denen die Anwesenheit eines die Reflexerregbarkeit steigernden Giftes in der Mutterlauge hervorging, glaubte ich annehmen zu dürfen, dass hierdurch auch in Anhalonium Lewinii die Anwesenheit von Pellotin wahrscheinlich gemacht sei. Es hat sich dann aber gezeigt, dass kleine Dosen der Mutterlauge viel wirksamer sind, als gleiche Mengen Pellotin. Auch war anzunehmen, dass bei der hervorragenden Krystallisationsfähigkeit des Pellotins und seiner Verbindungen es möglich gewesen wäre, dasselbe zu isoliren. Jedenfalls ist aber durch die mitgetheilten Versuche das Vorkommen von drei Alkaloiden in Anhalonium Lewinii festgestellt worden.

Mit der genaueren chemischen und pharmakologischen Untersuchung dieser Alkaloide gedenke ich mich weiter zu beschäftigen.

Leipzig, Mai 1894.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I.)

Fig. II. Anhalonium prismaticum (nach der Natur).

Fig. III. Anhalonium Williamsii (nach der Natur).

Fig. IV. Anhalonium Lewinii (nach der Natur).

VII.

Aus dem pharmakol. Institut der deutschen Universität zu Prag.

40. Ueber Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte.

Erste Mittheilung.

Von

Dr. Julius Pohl,
Privatdocent.

Versuche über Darmbewegungen gehören, auch abgesehen von den technischen Schwierigkeiten, die sie bieten, zu den minder dankbaren, weil die motorischen Erscheinungen am Darm nicht entfernt in jener Regelmässigkeit zu erzielen sind, wie etwa am quergestreiften Muskel. Dies der Grund, warum die nachfolgende Darstellung sich nur mit einzelnen Punkten der Physiologie und Pharmakologie des Darmes beschäftigt, auf eine zusammenfassende Darstellung aber verzichtet. Ich hielt eben nur das für mittheilenswerth, was sich nicht etwa ein oder das anderemal, sondern unter den einmal klargestellten Bedingungen regelmässig beobachten liess.

Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit stammen aus der Zeit vor Erscheinen der Arbeit Jacobj's [1]), worin dieser darauf aufmerksam macht, dass bei Hungerthieren der sonst störende Einfluss spontaner Bewegungen wegfällt. Dies legte die Möglichkeit nahe, durch Berücksichtigung des Ernährungszustandes in widersprechende Ergebnisse mancher Versuchsanordnung Klarheit zu bringen — eine Hoffnung, die sich jedoch bei bis in die letzte Zeit fortgeführten Versuchen nicht erfüllte.

Zur Versuchsanordnung. Die Versuche sind, wo nichts Anderes bemerkt ist, an Kaninchen ausgeführt. Dieselben waren durchschnittlich 1,8 Kilo schwer und wurden mit Hafer gefüttert. Zur Beobachtung der Darmbewegungen wird seit Sanders-Ezn und Braam-Houkgeest meist ein erwärmtes Kochsalzbad benutzt. Auch ich habe von demselben in vielen Fällen Gebrauch gemacht. Wenn nun auch

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. S. 171.

durch dasselbe Abkühlung und Austrocknung des Darmes verhütet wird, so hat es doch gewisse Nachtheile. Vor Allem ist in demselben die Blosslegung der an der Wurzel des Mesenteriums gelegenen Nerven und die Präparation der Vagi an der Cardia erschwert, eine isolirte elektrische Nervenreizung ohne besondere Vorrichtungen unthunlich. Ich habe mich daher bei dem grössten Theil meiner Versuche eines anderen Verfahrens bedient, bei dem der blossgelegte Darm in einem auf Rectumtemperatur des Versuchsthieres gehaltenen Luftraum beobachtet wird.

Dazu dient ein doppelwandiger Kupferblechkasten, nach Art jenes, welcher zur Beobachtung der automatischen Magenbewegungen[1]) verwendet wurde, im Lichten 54 cm lang, 34 cm breit, 21 cm hoch. Derselbe ist auf einem transportablen Stative in beliebiger Weise stellbar. An den Längsseiten trägt er je zwei, an der Schmalseite je ein durch eine Metallplatte verschliessbares Fenster, das gross genug ist, um bequem den Arm einführen zu können. Seine obere Seite wird durch eine schwere, in Angeln bewegliche Glasplatte verschlossen, die behufs dichten Verschlusses mit einem Filzrand versehen ist. Die Höhlung der Doppelwand wird mit Wasser gefüllt, ebenso auf den inneren Kastenboden etwas Wasser gegossen, um die Luft recht feucht zu erhalten. Der Kasten wird durch einen Spiralbrenner langsam angeheizt, bis im inneren Raume die gewünschte Temperatur herrscht; durch passende Einstellung sorgt man dafür, dass diese Temperatur während der ganzen Versuchsdauer erhalten bleibt. Vorübergehendes Oeffnen der Fenster beeinflusst die Temperatur nur sehr wenig. Das auf einem in den Kasten passenden Holzgestell aufgespannte, tracheotomirte Kaninchen wird in den Kasten gesenkt, die Trachealcanüle durch einen weiten Schlauch mit einem Glasrohr verbunden, das durch eine Oeffnung in einem Fenster der Schmalseite nach aussen führt. Dieses Rohr mündet über einer mit Aether gefüllten Schale. Während sich das ganze Thier in einer mit Wasserdampf gesättigten, auf etwa 39° temperirten Atmosphäre befindet, athmet es von aussen kalte ätherhaltige Luft ein. Hierdurch kann das Thier in Narkose erhalten und die Aenderung der Wasser- und Wärmeabgabe durch eine gesteigerte Leistung der Athmung ausgeglichen werden. Doch sind dergleichen Momente nicht von Bedeutung. Ich habe mich oft davon überzeugt, dass man ohne Beeinflussung der Resultate den Versuch dahin vereinfachen kann, dass man das Thier durch Chloralhydrat ($^1/_4$—$^1/_2$ g subcutan) narkotisirt und ohne Trachealcanüle in den Kasten bringt. Vor Beginn des Versuches neigt man den um seine horizontale Axe befestigten Kasten so, dass der Kopf des Thieres leicht gehoben ist, setzt sich an die entgegengesetzte Schmalseite, führt die Hände durch die unteren Fenster in das Kasteninnere ein und eröffnet den Unterleib des Thieres. Durch die Spiegelglasplatte übersieht der Experimentator das Operationsfeld, während ihm durch die seitlichen oberen Fenster je nach Bedarf Instrumente, Pinsel, Lösungen u. s. w. gereicht werden können.

---

1) Hofmeister und Schütz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXI.

I. Physiologisches.

a) Rhythmus der Pendelbewegungen.

Beobachtet man den Kaninchendünndarm durch das blossgelegte Peritoneum, ohne Eröffnung desselben, so sieht man Minuten lang absoluten Stillstand des Darms; dann treten die unter dem Namen Pendelbewegungen schon oft beschriebenen Bewegungen ein, um nach kurzer Zeit zu erlöschen. Legt man den Darm im Kasten bloss, so ist er die ersten Momente ebenfalls bewegungslos; dann beginnen die eben erwähnten Pendelbewegungen, die sich durch Stunden ohne jede qualitative oder quantitative Aenderung erhalten. Ringförmige Einschnürungen treten nur bei zufälligen Störungen auf. Bei den Pendelbewegungen geht die Verkürzung rascher vor sich, als die Erschlaffung. Im Durchschnitt erfolgen 16—18 solcher Contractionen in der Minute. Lüderitz[1]) sah im Kochsalzbade 19—22 Contractionen am Duodenum und oberen Jejunum, am unteren Dünn- und Dickdarm 18 Contractionen. Hiergegen müsste man nach den Curven von Salvioli[2]) über Bewegungen am isolirten Darm 8—10 Bewegungen in der Minute annehmen.

Ist dieser Rhythmus einer Beeinflussung durch Nervenreizung zugänglich? Als Beleg sei ein einzelner Versuch angeführt.

Versuch I.

Aethernarkose, Temperatur 38°.

Rhythmus der Pendelbewegungen: 18, 16, 16, 16 pro Minute. Reizung der Mesenterialnerven einer Schlinge mit dem unterbrochenen Strom:

Bei einem Rollenabstand von	20 cm	Rhythmus = 17 pro Minute.
	18 „	„ = 16 „ „
	15 „	„ = 15 „ „
	13 „	Ausfall der Bewegungen.
	14 „	Rhythmus = 16.

Präparation der Nervi vagi an der Cardia und Reizung mit demselben Strom.

Bei Rollenabstand = 13 cm nach einem Latenzstadium von etwa 2 Secunden werden die Pendelbewegungen kräftiger. Rhythmus = 15 pro Minute.

Neuerliche Reizung bei Rollenabstand = 13 cm, es tritt wieder Verstärkung der Bewegungen ein, an einzelnen Stellen locale Contraction, Rhythmus = 18 pro Minute.

In einem zweiten Falle, wo es gelang, die Hemmungswirkung von den Splanchnicusästen aus durch Reizung feiner abzustufen, sah

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXII. S. 29.

2) Du Bois-Reymonds's Archiv 1880. Suppl.-Bd. S. 95.

man, wie mit Einsetzen der Hemmung die Bewegungen wohl schwächer wurden, der Zahl nach aber unverändert blieben. Ja selbst bei sehr ausgeprägter Hemmungswirkung konnte man bei genauem Hinzusehen noch immer leichte Ansätze zu Pendelbewegungen vom selben Rhythmus wie vor der elektrischen Reizung wahrnehmen.

Da die beobachteten Contractionszahlen zwischen den normalen Werthen schwanken, so darf man sagen: der Rhythmus der Pendelbewegungen lässt sich durch Vagus- und Splanchnicusreizung nicht beeinflussen. Dies Verhalten deutet darauf hin, dass der Rhythmus von innerhalb der Darmwand selbst gelegenen Apparaten regulirt wird. Damit steht in Uebereinstimmung, dass am ausgeschnittenen und lebendig erhaltenen Darmstück diese Bewegungen in gleicher Folge vor sich gehen, wie am intacten Darmrohr.

Lässt man aus einer höher gelegenen Schlinge Inhalt in eine tiefere fliessen, so tritt keine Aenderung des Rhythmus ein. Ferner fand ich nach 4tägiger Nahrungsentziehung denselben Rhythmus wie sonst (18 Contractionen pro Minute).

b) Einfluss der mechanischen Reizung.

Auf mechanische Reize antwortet die Darmwand in der überwiegenden Zahl der Fälle ebenso wie auf elektrische Reizung. Fingerdruck, Pressen zwischen Branchen einer Pincette lösen eine aufsteigende Contraction aus.

Eine besondere Form der mechanischen Reizung ist die Ausdehnung des Darmes von innen her durch Aufblasen. Führt man durch die Darmwand eine Canüle (z. B. die einer Pravaz'schen Spritze), an die ein Schlauch befestigt ist, ein und bläst mässig auf, so sieht man sehr häufig sich wiederholende absteigende peristaltische Wellen auftreten. Auf eine Verwerthung dieser Beobachtung zur Deutung der normalen Fortbewegung von Inhaltsmassen im Darm lasse ich mich nicht ein, da diese Bewegungen ebensowenig regelmässig auftreten, als jene, die Lüderitz[1]) nach Einführung eines Kautschukballons in das Darmlumen beobachtet hat. Auch Aufblasen mit Kohlensäure[2]) ist sehr oft erfolglos. War die Dehnungsbewegung aufgetreten, so war sie durch elektrische Reizung der zutretenden Mesenterialnerven prompt hemmbar. Sie erfolgte ferner in ungeschwächter Intensität nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung an der Cardia.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. CXVIII. S. 19.

2) Bokay, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII. S. 225.

c) Antagonismus der directen Reizung und der Hemmungswirkung.

Die in der Literatur sich findende Angabe, dass schwache elektrische Reizung des N. splanchnicus oder der Mesenterialnerven vor Eintritt der Hemmungswirkung Bewegungen hervorruft, fand ich für die Norm unzutreffend.

Durch directe Reizung des Darmes entstehende Bewegungen können durch faradische Erregung der Mesenterialnerven gehemmt werden. Es schien nun nicht unwichtig, über den Erfolg der gleichzeitigen directen und der Splanchnicusreizung quantitative Vorstellungen zu gewinnen. Hierüber seien folgende aus zwei Versuchen zusammengestellte Daten angeführt.

Versuch II.

Aethernarkose, Kastentemperatur 38°.

1. Directe Darmreizung bei einem
Rollenabstand = 14 cm erzielt locale Contraction.
= = 13 = aufsteigende =
= = 14 = = =

Reizung des zu dem betreffenden Darmstück zutretenden Mesenterialnerven bewirkt bei Rollenabstand = 13 cm Ruhigstellung des Darmes, Ausfall der Pendelbewegungen. Bei gleichzeitiger Reizung, und zwar der Darmwand bei Rollenabstand = 14 cm, der Nerven bei Rollenabstand = 13 cm tritt aufsteigende Contraction ein.

2. Direct bei Rollenabstand = 14 cm tritt aufsteigende Contraction ein, Reizung des Mesenterialnerven bei Rollenabstand = $12^1/_2$ bewirkt völlige Ruhestellung des Darmes. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Stromstärken tritt Hemmung der Pendelbewegung ein.

3. Bei directer Reizung, bei Rollenabstand = 12 cm, tritt aufsteigende Contraction ein. Der Mesenterialnerv bei Rollenabstand = 9 cm gereizt ruft Ruhigstellung des Darmes hervor. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Strömen tritt nur locale Contraction ein. Selbst noch 20 Secunden nach der Mesenterialnervenreizung ruft die directe Reizung nur locale Contraction hervor.

4. Direct bei Rollenabstand = 15 cm, nach 5 Secunden aufsteigende Contraction. Mesenterialnervenreizung bei Rollenabstand = 14 cm Ruhigstellung des Darmes. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Stromstärken locale Contraction nach 11 Secunden.

5. Direct bei Rollenabstand = 9 cm: aufsteigende Contraction, Mesenterialnervenreizung bei Rollenabstand = 11 cm: Ruhigstellung des Darmes, dann gleichzeitig direct bei 9, am Nerven successive, bei Rollenabstand = 10, 9, 7, 5 cm, endlich bei übereinandergeschobenen Rollen gereizt: in allen Fällen aufsteigende Contraction.

6. Direct bei Rollenabstand = 9 cm: aufsteigende Contraction. Wird nun gleichzeitig der Mesenterialnerv bei übereinandergeschobenen Rollen gereizt, so tritt aufsteigende Contraction ein.

7. Reizt man den Mesenterialnerv, bis Stillstand und Erschlaffung des Darmes eintritt, sodann gleichzeitig die Darmwand mit einem Kochsalzkrystall, so tritt deutlich aufsteigende Contraction ein.

Die Versuche lehren also: Eben noch wirksame directe Reizung wird leicht durch Mesenterialnervenerregung gehemmt. Verstärkt man beide Ströme, so tritt statt der zu erwartenden aufsteigenden Contraction nur eine locale ein. Eine intensive Reizung der Darmwand aber kann selbst durch eine maximale Erregung der Hemmungsnerven nicht unwirksam gemacht werden. Auf den letzten Schlusssatz wird bei der Discussion der Morphinwirkung nochmals einzugehen sein.

d) Sensibilität der Darmschleimhaut.

Von den sich im und am Darm normal abspielenden Vorgängen empfangen wir in der Norm keine sensiblen Eindrücke. Dennoch könnte eine Sensibilität der Darmschleimhaut und zwar in dem Sinne bestehen, dass von derselben Erregungen zu den Ganglien der Darmwand geleitet und von da den Muskeln zugeführt würden, ohne dass sie durch den N. splanchnicus zum Centralnervensystem abgeleitet würden. Auf zahlreiche Versuche gestützt, kann ich die Sensibilität der Darmschleimhaut (gemessen durch den motorischen Effect auf die Darmmusculatur) nur als eine minimale bezeichnen. Hierfür folgende Belege.

Mechanische Reizung, wie Stechen mit Nadeln, Kneipen, Zerren, Einführen von Fremdkörpern, lösen keine Darmbewegungen aus. Ebenso negativ sind thermische Reize, wie Injection von 20° kaltem Wasser, oder physiologischer Kochsalzlösung von 40° C. Von chemischen Agentien hat nur kohlensaures Kali und zwar unregelmässig theils locale, theils aufsteigende Contractionen ausgelöst, während Ammoniak, Salz-, Essig-, Milchsäure in wechselnden Concentrationen, Schwefelnatrium, 50proc. Alkohol, Senföl, Pepton, Seifenlösung, zu je 1 ccm in das Lumen der Darmschlinge injicirt, unwirksam waren. Wasserstoff war indifferent. Auf Einblasung gasförmiger Kohlensäure erfolgte oft, aber durchaus nicht immer, absteigende Contraction. War Kohlensäure unwirksam, so blieb sie es auch nach Mesenterialnervendurchschneidung. Im Allgemeinen wirkt somit Kohlensäure von innen her nicht anders als Lufteinblasung.

Diese Angaben stehen mit den Beobachtungen Bokay's (l. c.), der den Säuren, speciell den organischen eine wichtige Rolle bei der Auslösung der normalen Darmbewegungen zuschreibt, in Widerspruch. Dies warnt vor weitgehenden Schlüssen.

Ich versuchte auch dadurch die Sensibilität der Darmschleimhaut zu prüfen, dass ich im Kochsalzbad an urethanisirten Kaninchen nachsah, ob die oben genannten kräftigen chemischen Reize, wie Ammoniak, Essigsäure, nach Einführung in das Darmlumen Aenderungen im Blutdruck oder im Respirationstypus hervorriefen, ob also unter diesen Bedingungen ein Reflex in anderer Richtung als auf den Darm besteht. Der Erfolg war auch hier ein negativer.

Nicht minder unempfindlich ist die Schleimhaut gegen elektrische Reize: Ströme, die auf die Aussenfläche applicirt aufsteigende Contraction zur Folge hatten, blieben von innen her ohne Wirkung. Erst bei bedeutender Stromstärke kommt es durch Stromschleifen zu localer Contraction der Muscularis.

II. Pharmakologisches.

a) Wirkung von Giften bei Application auf die äussere Darmfläche.

Die Wirkung chemischer Agentien auf die Darmmusculatur wurde bisher, zumeist nach Injection der Substanzen ins Blut studirt. Mit Ausnahme der Arbeit von Nothnagel [1]) und den in gleicher Richtung sich bewegenden Nachuntersuchungen, wurde noch keine systematische Experimentalreihe über die Reaction der Darmmuscularis auf directe Application chemischer Körper unternommen. Und doch hat auch diese Art der Untersuchung ihre Vortheile: es lassen sich die betreffenden Stoffe in so geringer Menge auftragen, dass Allgemeinerscheinungen, die secundär die Darmfunction beeinträchtigen könnten, vermieden werden, also nur die rein locale Darmwirkung in Erscheinung tritt; ferner ist es von Werth, eine ganze Reihe von Körpern bequem neben und hintereinander in ihrem antagonistischen Verhalten beobachten zu können.

Die Gifte werden meist in Lösung auf den im Wärmkasten blossgelegten Darm mittelst eines feinen Pinsels aufgetragen, ihre Concentration nach Bedarf verstärkt, dann wieder mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und durch andere ersetzt.

Die Resultate derartiger Versuche sind im Nachstehenden zusammengestellt, wobei ich die Substanzen in Gruppen zusammengefasst habe.

I. Gruppe. Die Darmbewegungen werden geschwächt bis aufgehoben durch:

Aether, Chloroform, Atropin, Morphin, Cocain, Chinolin, Codein, Amylnitrit.

1) Virchow's Archiv. Bd. LXXXVIII.

Aether über den Darm gehalten ruft Erschlaffung desselben hervor; die spontanen Bewegungen hören ganz auf, die sonst von aufsteigender Contraction gefolgte elektrische Reizung wird nur mit localer Contraction beantwortet oder bleibt erfolglos. Auf Kochsalzreizung nur locale oder gar keine Contraction. Reizung unterhalb der Applicationsstelle löst keine aufsteigende Contraction mehr aus. Ebenso ist Muscarin unwirksam.

Ebenso wie Aether bewirken alle übrigen Glieder dieser Gruppe anfangs Leitungs- später Muskellähmung.

Beim Morphin gehen der dauernden Erschlaffung schwache Contractionen voraus.

II. Gruppe. Bewegung steigernde Substanzen:

Natronsalze und Ammoniaksalze (Nothnagel).

Alkohol ist verdünnt unwirksam, concentrirt erzielt er unter Verätzung Contraction.

Coniin macht starke Contractionen.

Aconitin (1/2 Proc.) setzt stürmische, peristaltische, sich Minuten lang wiederholende Contrationen.

Muscarin setzt maximale, sich weit verbreitende Dauercontraction, die durch Atropin oder Aether aufgehoben wird.

Nicotin bringt den Darm erst zu ausgebreiteter Contraction, dann zur Erschlaffung.

Physostigmin, schwefelsaures Pyridin, amorphes Veratrin regen aufsteigende oder locale Contractionen an.

III. Gruppe. Umschriebene locale Contractionen rufen hervor:

Kaliumsalze (Nothnagel), Jod, Schwefelcalcium, Brechweinstein, Campher, Coffeïn, Theobromin, Digitalin, Sparteïn.

Was die Deutung der einzelnen in der Tabelle gedrängt angeführten Wirkungen auf ihre Angriffspunkte anbelangt, so ergeben sich hier ähnliche Schwierigkeiten, wie sie beim Herzen und der Pupille bestehen. Als Angriffspunkte kommen in Betracht: die Musculatur, die Nervenendigungen, die Nervenplexus mit ihren gangliösen Apparaten. Solange wir über die Bedeutung dieser einzelnen Theile des Nervenmuskelapparates für das Zustandekommen der Peristaltik nur ungenügende Vorstellungen haben, ist auch eine befriedigende Beantwortung der Frage nach dem Angriffspunkte jedes Giftes nicht zu erwarten. Dazu kommt noch, dass die Wirkung mancher Stoffe je nach der Dosis sich in sehr ungleichem Maasse auf mehrere der oben genannten erregbaren Elemente erstreckt. Ich muss es mir daher derzeit genügen lassen, unter Heranziehung der sonst bekannten Wirkungen der betreffenden Stoffe nur für einzelne die für eine bestimmte Localisation sprechenden Punkte zu discutiren.

Die Substanzen der ersten Gruppe lassen sehr häufig eine Wirkung in zwei Stadien erkennen, und zwar erst Schwinden der auf-

steigenden Reaction, später Ausfall der örtlichen Contractionsfähigkeit auf chemischen oder elektrischen Reiz. Dies lässt sich am ungezwungensten durch die Annahme einer Lähmung erklären, die zuerst die nervösen Apparate, später die Muskeln betrifft. Ueber das Morphin folgt Näheres unten.

Von den Stoffen der zweiten Gruppe erinnert das Nicotin in seinem Verhalten deutlich an seine Herzwirkung. Wie dort zeigt es auch am Darm zwei Phasen der Wirkung. Anfänglich treten nach beiden Seiten der Applicationsstelle peristaltische Wellenbewegungen ein, oder aber es kommt zu rhythmisch abwechselnden Contractionen und Erschlaffungen. Jetzt ist der elektrische Strom auch noch wirksam. Dann aber erschlafft der Darm dauernd, er wird elektrisch unerregbar. Der zweiten Phase nach schliesst sich das Nicotin somit an die Stoffe der ersten Gruppen. Das Aconitin stand an Intensität der ausgelösten Contractionen dem Muscarin kaum nach. Im Allgemeinen besteht zwischen den Stoffen der ersten und zweiten Gruppe ein einseitiger Antagonismus, indem es immer gelingt, die durch Glieder der letzteren hervorgerufenen Bewegungen, z. B. durch Morphin oder Atropin, aufzuheben. Die in der dritten Gruppe zusammengefassten Beobachtungen stimmen für die meisten Stoffe mit ihren sonstigen toxischen Qualitäten.

Unwirksam waren: Natriumtartrat (5 Proc.), Argentum nitricum, Senföl, Phenol, Ol. terebinth., Ol. sabinae, Aloin, Gummi Gutti, Picrotoxin, Emetin, Apomorphin, Hydrastin, Antipyrin.

Es ist bemerkenswerth, hier einige Substanzen zu finden, die man auf Grund anderer Befunde für kräftige Erreger der glatten Musculatur halten könnte, z. B. Hydrastin.

b) Wirkung der Kali- und Natronsalze.

Die interessanteste örtliche Reaction des Darms ist wohl die von Nothnagel festgestellte Kali- und Natronreaction mit ihrem Gegenbild, dem Verhalten des Darms gegenüber dem constanten und unterbrochenen Strom (Schillbach). Da Kalium- und Natronsalze gewissermassen als Reagentien auf die Darmerregbarkeit benutzt werden, so ist hier das Bedürfniss, Sicheres über ihre Angriffspunkte zu wissen, ein dringendes. Von Gründen, welche die durch Natronsalze bedingte aufsteigende Contraction als durch Erregung nervöser Elemente bedingt ansehen lassen, hat Nothnagel in erster Linie angeführt, dass die Contractionsstelle nicht immer der Berührungsstelle entspricht und dass nach Aufhören der postmortalen Bewegungen die specifische Natronreaction ausbleibt.

Flöel[1]) hat gezeigt, dass dieselbe im postembryonalen Lebe gleichzeitig mit der Fähigkeit zu postmortalen Bewegungen auftrit Lüderitz[2]), dass bei Abkühlung die aufsteigende Natroncontractio mit den spontanen Bewegungen verschwindet. Hingegen besteht di Kalireaction auch nach Abkühlung, nach Aufhören der postmortale Bewegungen und tritt auch am embryonalen Darm auf. Dasselb gilt übrigens auch von der localen Wirkung der Natronsalze, so das in diesem Punkte ein Unterschied nicht besteht, mit Ausnahme de Umstandes, dass sich locale Muskelcontraction sicherer durch Kal als durch Natronsalze erzielen lässt, bei denen sie manchmal gan fehlt. Es ist daher kaum anzunehmen, dass die Localwirkung durc Natronreiz in anderer Weise als bei Kalisalzen zu Stande komm Ob diese Wirkung nur wesentlich auf Erregung der Muskelsubstan: oder der zwischen die Muskeln eingebetteten Plexus beruht, ist nich einfach zu entscheiden.

Nothnagel hielt die Kalireaction für musculären Ursprung Flöel ist geneigt, auch den Kaliumsalzen die Fähigkeit einer Er regung nervöser Darmelemente zuzusprechen. Wenn nun auch be Anwendung feiner Pinsel die Kalireaction geradezu punktförmig lo calisirbar, somit gar keine Fortleitung wahrnehmbar ist, so sprich doch der nachstehende Versuch dafür, dass es sich bei der locale Wirkung nicht blos um eine Beeinflussung der Musculatur handel kann. Applicirt man Atropin, Cocain oder Morphin in solchen Con centrationen auf die Darmwand, dass der elektrische Strom zwa keinen aufsteigenden, wohl aber bei derselben Stromstärke wie vorde noch locale Contraction erregt, dann ist Chlorkalium sogar in gesättigte Lösung sehr oft oder fast immer unwirksam. Da in solchem Fall die zur Hervorrufung der localen Contraction benöthigte Stromstärk vor und nach der Giftapplication, z. B. des Atropins, nicht verschie den ist, so kann eine erhebliche Schmälerung der Muskelerregbarke nicht vorliegen; wenn nun trotzdem das Kalisalz seine Wirkung nich äussert, so kann sein Angriffspunkt nicht in der Musculatur selbs liegen, sondern muss in den nervösen Elementen derselben gesuch werden, was mit der sonst nachgewiesenen Lähmungswirkung de Atropins auf Nervenendigungen im Einklang steht. Es ist somi beim Zustandekommen der Kaliwirkung eine Reizun der intramusculären Nerven, vermuthlich der Nerven endigungen, wesentlich betheiligt.

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. S. 157.
2) Virchow's Archiv. Bd. CXVI.

Diese Deutung steht in Uebereinstimmung mit dem Verhalten des nervenlosen Kaninchenureters, welcher weder auf Kali- noch auf Natronsalze in ähnlicher Weise wie der Darm reagirt.

Dass die aufsteigende, sogenannte specifische Natriumcontraction durch Fortpflanzung örtlich gesetzter Erregung auf nervösen Bahnen zu Stande kommt, wird von keiner Seite bestritten. Soweit mir bekannt, ist diese Darmwirkung der Natronsalze, sowie der auffällige Unterschied gegenüber jener der Kalisalze bisher nicht mit den anderweitigen Wirkungen dieser Salze in Beziehung gebracht worden. Und doch finden sich hier naheliegende Analogien, welche ein Verständniss der Erscheinungen ermöglichen.

Lässt man auf den Ischiadicus eines Froschmuskelpräparates an streng umschriebener Stelle einerseits Chlornatrium, an einem zweiten Präparat Chlorkalium einwirken, so ergiebt sich ein auffallender Unterschied. Das Kochsalz veranlasst schon in Concentrationen von 4—5 Proc. andauernde Zuckungen, eventuell Tetanus im zugehörigen Muskel, während Chlorkalium nur vorübergehend im Beginn schwache fibrilläre Zuckungen auslöst. Hirschmann[1]) und Grützner[2]) sahen von Kalisalzen bei entsprechenden Concentrationen überhaupt keine Reizwirkung. Prüft man die Leitungsfähigkeit der betreffenden Nervenstrecke durch elektrische Reizung oberhalb derselben, so ergiebt sie sich im ersten Fall als normal, im zweiten als ausserordentlich geschwächt bis aufgehoben (Ranke, Grützner).

Es liegt nun nahe, die Erscheinungen am Darm aus ähnlichen Wirkungen zu erklären. Chlornatrium erzeugt, auf die Serosa gebracht, sobald es durch Diffusion mit den motorischen Nervenbahnen in Berührung gekommen, eine Erregung, deren Effect sich, wie beim quergestreiften Muskel durch Tetanus, hier durch weitgehende Dauercontraction äussert, während Chlorkalium, sei es, weil ihm die Reizwirkung abgeht oder durch rasche Vernichtung der nervösen Leitungsfähigkeit, am Darm ebensowenig aufsteigende Contraction als am quergestreiften Muskel einen Tetanus hervorruft. Diese Auffassung setzt voraus, dass das Kali am Darm das Leitungsvermögen für Nervenerregung vernichtet, während Chlornatrium keinen solchen Erfolg hat. Dem ist nun thatsächlich so. Nur in jenen Fällen, wo die durch Kochsalz bewirkte Aetzwirkung sehr tiefgreifend ist, büssen die Muskeln die Erregbarkeit gänzlich ein.

Ich führe hierüber folgende, aus verschiedenen Versuchen herausgehobene Befunde an.

1) Pflüger's Archiv. Bd. IL. S. 314.

2) Ebenda. Bd. LIII. S. 117.

α) Der Darm zeigt bei Rollenabstand = 15 cm aufsteigende Contraction. Sodann Aufpinselung 10 proc. Kaliacetatlösung. Nach 4 Minuten erschlafft die ganz umschrieben contrahirte Stelle. Elektrische Reizung wirkt an dieser Stelle nur local. Selbst bei Rollenabstand = 10 cm keine Weiterleitung der Reizung sichtbar.

β) NaCl-pinselung: aufsteigende Contraction, dann elektrische Reizung bei Rollenabstand = 15 cm wirksam.

γ) Na-Acetat 10 Proc.: aufsteigende Contraction, nach Erschlaffung ist elektrische Reizung bei Rollenabstand = 15 cm wirksam.

δ) K-Acetat 10 Proc.: locale Contraction, nach Erschlaffung ist elektrische Reizung selbst bei Rollenabstand = 10 cm unwirksam.

ε) Na-Acetat 10 Proc.: nach elektrischer Reizung bei Rollenabstand = 12 cm geht die aufsteigende Contraction durch die eingepinselte Stelle.

Ka-Acetat 10 Proc.: locale Contraction. Nach elektrischer Reizung bei Rollenabstand = 12 cm geht die Contraction nicht durch die gepinselte Stelle.

In gleicher Weise, wie für Fortleitung des elektrischen Reizes, bedingt die Kalieinwirkung auch ein Hinderniss für die aufsteigende Contraction nach Kochsalzreizung; wird nämlich an irgend einer Stelle des Darms Chlorkalium aufgetragen und nach Abklingen der zunächst gesetzten localen Contraction unterhalb dieser Stelle mit Chlornatrium gereizt, so geht die Natroncontraction nur bis zu dieser Stelle, aber nicht durch dieselbe.

Das Kalium macht also auch am Darm nervöse Leitungsbahnen functionsunfähig.

C. Ueber die Morphinwirkung.

Ueber das Morphin seien einige ausführlichere Bemerkungen gestattet.

Aus der oben mitgetheilten Tabelle ist ersichtlich, dass die Wirkung des Morphins bei örtlicher Applicatien auf die Darmmusculatur in einer vorübergehenden motorischen Erregung und nachfolgender, bis zur Unerregbarkeit vorschreitender Lähmung besteht. Um zu erfahren, ob eine gleiche Wirkung als Theilerscheinung der Allgemeinwirkung des Morphins auftritt, habe ich zunächst an Kaninchen, dann an Hunden eine Reihe von Versuchen angestellt. Ich habe dabei sowohl auf Aenderung der spontanen Bewegungen, wie auf Erregbarkeitsveränderungen der Darmwand selbst geachtet.

In einer langen Kette im Wärmekasten angestellter und mannigfach abgeänderter Versuche blieb gegen mein Erwarten jede merkbare Wirkung des Morphins aus.

Nachfolgend ein einzelner Versuch als Beleg.

Versuch III. Kaninchen, Aethernarkose. Elektrische Contraction, chemische, mechanische Erregbarkeit normal, 16 Pendelbewegungen in der Minute.

6 h. 10 m. **0,02 g** Morphium hydrochl. intravenös.

6 h. 15 m. Chlornatriumreaction aufsteigend.

6 h. 15 m. 30 s. **0,02 g** Morphin.

6 h. 18 m. Chlornatriumreaction aufsteigend.

6 h. 19 m. **0,02 g** Morphin. Der Darm, der in völliger Ruhe befindlich ist, zeigt nach Vagusreizung schwache Bewegungssteigerung am Dünn- und Dickdarm. NaCl-Reaction besteht fort.

6 h. 26 m. **0,02 g** Morphin. Tiefe Narkose; kein Cornealreflex mehr, gleichzeitig tiefe und verlangsamte Athemzüge, Pendelbewegungen, mechanische und chemische Erregbarkeit des Darmes wie vor Morphinapplication. Splanchnicusreizung bei Rollenabstand = 12 cm bewirkt deutlich Ruhestellung.

6 h. 40 m. NaCl-Reaction besteht fort.

6 h. 41 m. 0,04 Morphin.

6 h. 55 m. Agonie, rasselndes Athmen, Chlornatriumreaction aufsteigend, Pendelbewegungen durch Mesenterialnervenreizung hemmbar.

Trotz 0,12 g Morphin ändern sich die localen Erregbarkeitsverhältnisse nicht; auch die Splanchnicusäste bleiben bis zum Abbruch des Versuches erregbar. Das gleiche negative Resultat ergab sich bei subcutaner Application, bei rascher oder ganz allmählicher Vergiftung in zahlreichen anderen Versuchen. Nur in einem einzigen Versuch trat eine Aenderung der Reactionsverhältnisse ein.

Versuch IV vom 11. Juni 1889.

Ein Kaninchen, dessen Darm auf Kochsalz, elektrische, mechanische Reizung, directe Morphinapplication in normaler Weise reagirt, erhält 0,02 g Morphium hydrochl. in die Jugularvene. Der Darm erschlafft, macht keine spontanen Bewegungen mehr, die elektrische Erregbarkeit ist vermindert, indem bei Rollenabstand = 5 cm nur locale Einziehung erfolgt. Die aufsteigende Natriumreaction fehlt. Eine Darmschlinge wird nun abgebunden, das zuführende Mesenterium mit Nerven und Gefässen durchtrennt. Kochsalzreizung und elektrische Reizung ohne Erfolg.

Innerhalb 20 Minuten erhält das Thier noch 0,10 g Morphin. Die Reactionsverhältnisse des Darmes bleiben dieselben wie bei 0,02 Muscarin, örtlich ohne Wirkung. Nun werden beide NN. splanchnici durchtrennt: der Darm bleibt allen Reizen gegenüber unerregbar.

Da dieser Versuch ganz vereinzelt ist und trotz Einhaltung gleicher Bedingungen nichts Aehnliches wieder erzielt werden konnte, so ist er viel weniger ein Beleg für die periphere lähmende Wirkung des Morphins, denn als einer jener Fälle anzuführen, die dem Untersucher immer wieder zu Gemüthe führen, dass er die entscheidenden Versuchsbedingungen noch nicht völlig beherrscht.

Da dieses Ergebniss mit den Angaben Nothnagel's[1]) in Widerspruch steht, so habe ich zunächst daran gedacht, dass die abweichende Versuchsanordnung an der Differenz Schuld trüge. Ich habe daher eine Reihe (etwa 8) von Morphinversuchen im Kochsalzbad von 38° Temperatur angestellt, die Thiere durch subcutane Aetherinjectionen narkotisirt, das Morphin subcutan gereicht, kurz, die Nothnagel'schen Versuchsbedingungen peinlich eingehalten. Allein niemals gelang es, dauerndes Schwinden der aufsteigenden Kochsalzreaction zu erzielen; ebensowenig sah ich, obwohl alle Thiere durch steigende Gaben allmählich zu Tode morphinisirt wurden, das in einigen Fällen von Nothnagel beobachtete dritte Stadium der Morphinwirkung, das Wiederverschwinden der Chlornatriumreaction.

Dieses negative Ergebniss veranlasst mich, noch einige Versuche an Hunden anzustellen, um auch am Fleischfresser über die für die Morphinwirkung herangezogenen Momente Erfahrung zu sammeln. Da ausserdem von Pal und Berggrün[2]) die Nothnagel'sche Theorie der Morphinwirkung auch für den Hund als gültig hingestellt wurde, so lag um so mehr Grund zu diesen Versuchen vor.

Bekanntlich[3]) äussert sich die Wirkung des Morphins auf den Verdauungstract des Hundes zunächst dadurch, dass Erbrechen und Defäcation auftritt. Bei eröffnetem Unterleib sieht man nach intravenösen Injectionen kräftige, wiederholt einsetzende, theils peristaltische, theils antiperistaltische Bewegungen des Magens, insbesondere des Antrums. Im Anschluss an diese kommt es zu Contractionen des Duodenums. Der Dünndarm contrahirt sich nicht unter Eintritt von Peristaltik, sondern allmählich im Ganzen, seine Oberfläche wird blass, wie geringelt.

Ich habe das Verhalten des Darmes nach Morphindarreichung am intacten Thier, nach Splanchnicus- und nach Vagusdurchschneidung untersucht.

Die Versuche konnten wegen der Grösse der Thiere nicht im Wärmekasten angestellt werden. Die Därme wurden durch feuchte und warme Compressen, die sehr häufig gewechselt wurden, vor Abkühlung und Austrocknen geschützt. Die fast andauernd gleichen localen Reizwerthe lehren, dass sich hierdurch kein Versuchsfehler eingeschlichen hat.

Versuch V. 3300 g. Hund. Keine Narkose.

Präparation der NN. vagi, der rechte wird durchschnitten. Typische Magenbewegungen bei elektrischer Reizung des rechten N. vagus bei Rollenabstand = 10 cm, vom linken Vagus bei Rollenabstand = 9 cm.

1) Virchow's Archiv. Bd. LXXXIX.

2) S. A. der Arbeiten aus dem Institute für experim. Pathologie in Wien.

3) Die Arbeit von O. Nasse über dasselbe Thema aus dem Jahre 1866 war mir leider nicht zugänglich.

9 h. 50 m. 0,01 g Morphin hydrochl. intravenös. Sofort kräftige antiperistaltische Antrumcontraction. Dünndarmcontraction. Athmung verlangsamt, 6 Respirationen in der Minute.

9 h. 58 m. 0,01 g Morphin. Contractionen am Duodenum und Dünndarm.

10 h. Reflexe fast aufgehoben.

10 h. 2 m. bei Rollenabstand = 10 cm vom Vagus kräftige Contractionen.

10 h. 4 m. 0,01 g Morphin. Extremitäten schlaff.

10 h. 9 m. Auf Reizung bei Rollenabstand = 11 $^1/_2$ der Darmwand direct erfolgt locale Contraction. Vom Vagus bei Rollenabstand = 10 kräftige Contractionen.

10 h. 13 m. 0,02 g Morphin. Keine Reflexe mehr.

10 h. 30 m. Durschschneidung beider NN. splanchnici.

10 h. 34 m. 10 Respirationen in der Minute.

10 h. 37 m. Vom Vagus bei Rollenabstand = 9 $^1/_2$ cm kräftige Contraction, direct bei Rollenabstand = 11 $^1/_2$ cm locale Contraction.

10 h. 40 m. Vom Vagus bei Rollenabstand = 10 cm Contractionen, direct bei 11.

10 h. 48 m. 0,02 g Morphin. Nach der Injection treten keine Darm- und Magenbewegungen mehr auf.

10 h. 53 m. Elektrische Reizung bei Rollenabstand = 10 cm vom Vagus wirksam.

11 h. 0,1 (!) Morphium.

11 h. 7 m. Elektrische Reizung bei Rollenabstand = 9 $^1/_2$ cm local wirksam. Versuch abgebrochen.

Nach grossen Dosen Morphin wird somit die Erregbarkeit des Darmes durch Splanchnicusdurchschneidung nicht geändert. Die an die ersten Morphininjectionen sich anschliessenden Magen- und Darmbewegungen fallen später aus. Ich habe obigen Versuch noch zweimal wiederholt. Die Resultate waren mit dem des ersten übereinstimmend. Um klarzustellen, welchen Einfluss der Wegfall des Splanchnicustonus auf den Verlauf der Erscheinungen äussert, habe ich nachstehenden Versuch angestellt.

Versuch VI. 2700 g, Hund. Nur anfangs Chloroformnarkose. Vaguspräparation. Unterleibseröffnung.

10 h. Bei Reizung des Vagus bei Rollenabstand = 10 cm Magenbewegungen, am Darm ist keine Reaction merklich.

Durchschneidung beider NN. splanchnici:

bei Rollenabstand = 25 vom rechten Vagus am Antrum kräftige Einziehungen.

bei Rollenabstand = 20 vom rechten Vagus dazu noch duodenale Contractionen.

Vom linken Vagus bei Rollenabstand = 30 cm kräftige Reaction am Magen und Duodenum.

Zwischen den Reizungen treten auch spontane Magencontractionen, wie sie von Hofmeister und Schütz[1]) beschrieben worden, auf. Direct tritt am Darm bei Rollenabstand = 11 locale, am Duodenum bei Rollenabstand = 10 aufsteigende Contraction ein.

10 h. 38 m. 0,01 g Morphin. Der vordem blasse Darm wird hyperämisch geringelt.

10 h. 41 m. Keine Reflexe von der Cornea aus. 6 Respirationen in der Minute.

10 h. 42 m. Vom rechten Vagus bei Rollenabstand = 28 cm Duodenalbewegungen.

10 h. 47 m. 0,01 g Morphin. Peristaltik über den ganzen Darm.

10 h. 50 u. 56 m. je 0,01 g Morphin. Peristaltik über den ganzen Darm.

11 h. 2 m. Vom Vagus aus erst bei Rollenabstand 11 cm Bewegungen am Antrum, keine Bewegung am Duodenum, direct am Dünndarm bei 11, am Duodenum bei 10 locale Contraction auslösbar.

11 h. 11 m. 00,1 g Morphin.

11 h. 20 m. Vom Vagus erst bei Rollenabstand = 9 cm Magenbewegungen auslösbar.

11 h. 35 m. Vom Vagus erst bei Rollenabstand = 9 cm Magenbewegungen auslösbar.

Local am Dünndarm bei Rollenabstand = 10 cm Contraction, am Duodenum bei 10 cm aufsteigende Contraction.

Versuch abgebrochen. Die Section weist aus, dass die NN. splanchnici correct durchschnitten sind.

Nach Splanchnicusdurchschneidung steigert sich also der Vaguseinfluss (die Erregbarkeit geht von Rollenabstand = 10 auf 30 und 25 cm), sinkt aber nach Morphininjection sehr beträchtlich. Dass dieses Absinken der Erregbarkeit auf das Morphin und nicht etwa auf Reactionsveränderung des Darmes nach der Splanchnicusdurchschneidung beruht, in dem Sinne, dass allmählich durch Circulations- oder Ernährungsstörungen diese Veränderung eintritt, lehrte ein Versuch, wo sich nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung die vorher bei 10 Rollenabstand eingetretene Vagusreaction durch 2 Stunden bei 22 erhielt. Ein zweiter Versuch an einem 4800 g schweren Hunde in derselben Anordnung wie der VI. lieferte dasselbe Resultat.

Da man aber den vorstehenden Versuchstypen noch den Einwurf machen kann, dass durch die von der Vagusreizung bedingte Verlangsamung der Herzaction ein die Motilität des Darmes beeinflussendes Moment gegeben ist, so habe ich dieselbe Vagusreizung am Halse an einem Thier vorgenommen, dem ich beide Vagi an der Cardia durchschnitten. Die dann vorgenommene Vagusreizung am Halse hatte — obwohl sie natürlich aufs Herz wirkte — gar keinen Einfluss auf Magen und Darm: selbst durch Reizung bei übereinandergeschobenen

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XX.

Rollen des Inductionsapparates traten keine Bewegungen am Darm auf. Als ich dem Thier sodann Morphin gab, kam es zu stürmischen Antrum- und Duodenumbewegungen, der Dünndarm contrahirte sich unter Ringelung zur Mittelstellung.

Es lehren die vorstehenden Versuche somit, dass die motorische Wirkung des Vagus durch Morphin eine Herabsetzung erfährt, und dass diese, da sie auch nach Durchtrennung der Splanchnici auftritt, nur auf Absinken der Erregbarkeit in der Darmwand selbst gelegener Apparate beruhen kann.

An der vorstehenden Versuchsanordnung war mir noch unbefriedigend, dass die directen Folgeerscheinungen der Morphininjection kaum einen Vergleichspunkt für die styptische Wirkung desselben gaben; ich habe daher noch folgenden Versuch angestellt.

Einem 5 Kilo schweren Hunde werden beide Nervi splanchnici durchschnitten. Am 3. Tage nach der Operation erhält der Hund schon feste Nahrung, am 10. Tage nach der Operation erhält er innerhalb 6 Stunden 0,06 g Morphin in 3 subcutanen Injectionen zu 0,02 g. Das Thier, das bisher im Durchschnitt jeden zweiten Tag Stuhl gelassen, bekommt natürlich nach jeder Injection die oben erwähnten Primärerscheinungen. Spontane Stuhlentleerung erfolgt aber, bei gleichbleibender Nahrungszufuhr, erst in der Nacht des 4. Tages.

Dasselbe Thier wird nach einer Woche zu demselben Versuche benutzt. Sein Stuhlgang hat sich unterdessen so geregelt, dass täglich, kurze Zeit nach der Fütterung, eine Entleerung erfolgt. Nun erhält es 0,06 g Morphin subcutan innerhalb 6 Stunden. Erst am 5. Tage nach der Morphininjection kommt es zu spontanem Stuhl. Bei der nun vorgenommenen Section erweisen sich beide Splanchnici als durchschnitten. Auch dieser Versuch spricht gegen die Theorie von der Wirkung des Morphins durch centrale Hemmungserregung.

In der Deutung der Darmwirkung des Morphins stehen sich zur Zeit zwei Anschauungen gegenüber.

Salvioli[1]) beobachtete bei Durchblutung des überlebenden Darmes unter dem Einfluss von Morphin erst Eintreten eines mittleren Contractionszustandes, dann eine Abnahme der Intensität der spontanen Bewegungen. Jacobj[2]) schliesst aus seinen Versuchen, dass das Alkaloid eine directe locale Wirkung auf in der Darmwand gelegene Apparate entfaltet, eine Anschauung, die bereits von Schmiedeberg[3]) ausgesprochen worden war.

Dieser Auffassung steht jene Nothnagel's gegenüber, wonach das Morphin die Hemmungsnerven (Splanchnici) des Darmes erregt,

1) Archiv für Physiologie 1880. Supplementband.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. S. 211.
3) Grundriss der Arzneimittellehre. II. Aufl. S. 54.

und zwar kann der ganzen Versuchsanordnung nach nur eine Erregung der Splanchnicusursprünge gemeint sein. Dieser Ansicht haben sich viele andere Untersucher angeschlossen, z. B. Bokay, Pal und Berggrün, während Spitzer[1]) eine vermittelnde Stellung einnimmt, indem er sagt, „dass das Opium, bezw. Morphium zum grössten Theil durch Erregung centraler Hemmungen, zum kleineren Theil durch Herabsetzung der eigenen Empfindlichkeit des Darmes die Schwächung der Peristaltik erregt“.

Meine Versuche haben nur Stützen für die erst angeführte Anschauung beigebracht. Sie zeigen, dass beim Kaninchen die directe örtliche Einwirkung des Morphins zunächst eine local vorübergehende Erregung, dann dauernde Erschlaffung, beim Hund die Einführung in den Kreislauf zunächst Contraction, sodann zwar keine ausgesprochene Erschlaffung, wohl aber Abnahme der Erregbarkeit der nervösen Elemente gegenüber der Vagusreizung hervorruft. Ich habe mich vergeblich bemüht, die entgegenstehenden Angaben Nothnagel's aufzuklären, doch sei darauf hingewiesen, dass der genannte Autor seine Theorie durchaus nicht so scharf formulirt, wie sie gewöhnlich citirt wird; vielmehr hielt auch er es für sehr wahrscheinlich, dass das Morphin neben der angenommenen Hemmungswirkung eine Einwirkung auf in der Darmwand gelegene Apparate entfaltet.

Prag, im April 1894.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXIII. S. 593.

VIII.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Prof. W. Brodowski in Warschau.

Ueber die eitererregende Wirkung des Crotonöls.

Beitrag zur Theorie der Eiterentstehung.

Von

Dr. Z. Dmochowski, Geh. d. Pros. der pathol. Anatomie zu Warschau.
und
Dr. W. Janowski, Assistenten am Hosp.-Kleink. Jesu u. städt. Bacteriologen zu Warschau.

Das Crotonöl wurde seiner stark reizenden Eigenschaften wegen schon seit längerer Zeit von Allen, die sich mit der Frage über die Möglichkeit der Eiterentstehung ausschliesslich unter Einwirkung chemischer Agentien, ohne irgend welche Betheiligung von Mikroorganismen, beschäftigen, mit Vorliebe zu Thierexperimenten verwandt. Allein die Resultate der von diesen Forschern gemachten Experimente waren ganz verschieden. Ogston [1])*) nahm auf Grund seiner Experimente an, das Crotonöl könne selbständig Eiterung hervorrufen. Diese Ansicht wurde von Gussenbauer [2]), der in einigen eigenen Experimenten dieser Art Eiterung erzielte, getheilt. Die neuere Technik stellt jedoch jetzt bei derartigen Experimenten ganz andere Anforderungen und lässt deshalb die Untersuchungsresultate jener Autoren nicht gelten, da zu jener Zeit weder die Regeln der Asepsis, noch sogar die einer strengen Antisepsis beobachtet werden konnten. Die ersten Untersuchungen mit Crotonöl unter sorgfältigerer Beobachtung der Antisepsis stellte Councilmann [3]) an Kaninchen an. Er brachte ihnen eine sterilisirte Lösung von Crotonöl in ol. olivarum (1:5) in zugelötheten Röhrchen unter die Haut und erhielt hierbei 15 mal Eiterung. Diese Experimente können jedoch nicht für beweisend erachtet werden, da, wie dies bald darauf von Scheuerlen

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

bemerkt wurde, der Verfasser den Kaninchen die Röhrchen nicht tief genug unter die Haut einführte und sie zu bald zerbrach, wodurch die Gefahr einer Infection nicht vollständig beseitigt wurde.

Derselbe Vorwurf trifft die 2 Jahre später veröffentlichten Experimente Passet's [4]), der nach Injection von Crotonöl (1:5 ol. oliv.) bei Kaninchen 9 mal Eiterung erzielte und dasselbe, gleich Councilmann, für eitererregend erklärte. Hierauf beschränken sich die Mittheilungen über die pyogenen Eigenschaften des Crotonöls. Alle darauffolgenden Arbeiten stellten diese Eigenschaften ganz in Abrede, da das Crotonöl entweder gar keine Eiterung verursachte, oder in dem sich nach Injection dieses Mittels bildenden Eiter Parasiten gefunden wurden, deren Mitwirkung bei Entstehung des eitrigen Processes selbstverständlich nicht auszuschliessen war.

Strauss [5]) erhielt 4 mal Eiterung durch Crotonöl, fand aber jedesmal im Eiter Mikroorganismen. Klemperer [6]) sah einmal Eiterung entstehen, constatirte aber die Anwesenheit von Kokken im Eiter; in 3 anderen Experimenten kam es dagegen nicht zur Eiterung. Ein analoges Resultat ergaben die Experimente von Scheuerlen [7]), Ruijs [8]). Brewing [9]), Biondi [10]), Zuckermann [11]), Knapp [12]) und Pawlowsky [13]) schreiben dem Crotonöl auch keine pyogenen Eigenschaften zu. Grawitz und de Bary [14]) behaupten, das Crotonöl könne an und für sich Eiterung verursachen, allein nur im Narbengewebe. Unter den neuesten Autoren haben Janowski [15]), Kryński [16]), Steinhaus [17]), Dubler [18]), Kronacher [19]) und Ullmann [20]) Experimente mit Crotonöl angestellt und sind zu der Ueberzeugung gekommen, dass dieses Mittel keine pyogenen Eigenschaften besitzt, wohl aber bei verschiedenen Thieren ausgebreitete locale Nekrose hervorruft, die zu grossen Substanzverlusten führt.

Vorliegende Arbeit verdankt ihr Entstehen dem Zufalle. Mit Vorbedacht darauf auszugehen und untersuchen zu wollen, ob das Crotonöl Eiterung hervorruft oder nicht, würden wir selbst für einen heute schon gewissermaassen unerklärten Anachronismus gehalten haben. Dem heutigen Stande der Wissenschaften nach müssen wir annehmen, dass Eiterung unter Einwirkungen chemischer Natur, ohne Parasitenbetheiligung entstehen kann. Es sind uns mehrere chemische Stoffe bekannt, deren pyogene Eigenschaften keinem Zweifel mehr unterliegen (Terpentin, Quecksilber, Kreolin, Petroleum, ol. sabinae, Höllenstein ....). Wenn dies der Fall ist, hat es vom theoretischen Standpunkte aus keine grössere Bedeutung, ob noch eine solche chemische Substanz mehr gefunden wird oder nicht. Es ist dies schon vor etwa 5 Jahren von einem von uns [15]) hervorgehoben worden. Es

lag also, wie gesagt, nicht direct in unserer Absicht, die pyogenen Eigenschaften des Crotonöls prüfen zu wollen, um so mehr, da einer von uns früher auf Grund von 10 Experimenten zu der Ueberzeugung gelangt war, dieses Mittel rufe in einer Concentration von 1 : 5 Theile ol. olivarum weder bei Kaninchen noch bei Hunden Eiterung hervor. Da wir im Gegentheil das Crotonöl auf Grund der heute darüber herrschenden Anschauungen für eine entschieden nicht eitererregende, wohl aber das Gewebe stark reizende Substanz hielten, hatten wir beschlossen, uns letztgenannte Wirkung desselben bei unseren Untersuchungen über die pyogenen Eigenschaften des Typhusbacillus zu Nutzen zu machen.

Da wir nämlich beobachtet hatten, dass dieser Bacillus unter den gewöhnlichen Umständen bei Hunden, wenn er ihnen subcutan injicirt wurde, keine Eiterung verursachte, versuchten wir das Subcutangewebe durch Reizung mit Crotonöl zu einem zur Aufnahme des Typhusbacillus geeigneteren Boden zu machen. Wir begannen also Mitte 1892 Thieren geringe Quantitäten sterilisirter Crotonöllösungen in ol. olivarum subcutan einzuführen. Trotz beständiger Verminderung der Dosis (bis auf 4 Tropfen einer Lösung 1 : 1) erhielten wir wiederholt Nekrose des Gewebes in bedeutender Ausdehnung. Experimente mit den Lösungen 1 : 4, 1 : 8 und 1 : 10 ergaben dasselbe Resultat. Um eine weniger starke Reizung des Gewebes zu erhalten, injicirten wir einem anderen Hunde 0,5 ccm einer Crotonöllösung 1 : 20. Zu unserem grössten Erstaunen entstand an der Injectionsstelle anstatt der erwarteten unbedeutenden Hyperämie ein grosser Abscess. Weder der Eiter noch das anstossende Gewebe enthielten Mikroorganismen; die mikroskopische wie auch die bacteriologische Untersuchung ergab einen negativen Befund. Als das Ergebniss des nächstfolgenden Experimentes diesem analog war, beschlossen wir, systematisch vorzugehen, um zu ergründen, ob das Crotonöl, das, wie wir mit Bestimmtheit wussten, in starker Concentrirung enorme Hyperämie der Haut mit darauffolgender rasch eintretender Nekrose [15]) hervorruft, im Stande sei, in schwächerer Verdünnung Eiterung zu verursachen. Wir waren gezwungen, diese Untersuchungen aus Gründen, die nicht von uns abhingen, zu unterbrechen, und konnten dieselben erst in letzter Zeit wieder aufnehmen; wir wurden u. A. auch durch die Untersuchungsresultate Szczegolew's [21]) dazu angeregt, der bei Hunden nach Injection von Crotonöllösungen (1 : 5) Eiterung entstehen sah, wie auch durch die neuerdings in der Wissenschaft sich Bahn brechende Ansicht über das Wesen der Eiterung, denen zufolge dieser Process keine spe-

cifische Erscheinung, sondern nur ein Grad der Entzündung ist, und zwar ein quantitativ stärkerer als die seröse, serös-fibrinöse, fibrinöse oder andere Entzündung. Es war also für uns von grossem Interesse, zu erforschen, ob das Crotonöl, als eine ungemein stark auf das Gewebe wirkende Substanz, wirklich im Stande ist, je nach seinem Concentrationsgrade, Entzündung verschiedenen Grades darin hervorzurufen, und ob die Eiterung wirklich nur eine dieser Gradationen sein wird.

Zu diesem Zwecke haben wir in letzter Zeit an Hunden 49 neue Experimente mit sterilisirten Crotonöllösungen in ol. olivarum gemacht. Und zwar injicirten wir 2 Hunden Crotonöl 1:5, 4 Hunden Crotonöl 1:10, 2 Hunden Crotonöl 1:16, 10 Hunden Crotonöl 1:20, 10 Hunden Crotonöl 1:30, 5 Hunden Crotonöl 1:40, 6 Hunden Crotonöl 1:60, 4 Hunden Crotonöl 1:80 und 6 Hunden Crotonöl 1:100. Alle Injectionen wurden nach der modificirten Strauss'schen Methode gemacht, deren Beschreibung an anderer Stelle bereits gegeben ist [15]), und bei der die Möglichkeit einer Verunreinigung ganz wegfällt. Nach erfolgter Injection wurde das Versuchsthier jeden Tag besichtigt und die an der Injectionsstelle vorgefundenen Veränderungen sorgfältig notirt. Bildete sich an der Injectionsstelle eine verdächtige oder deutlich fluctuirende Geschwulst, so wurde das Thier durch Chloroform getödtet, der ganze uns verdächtig scheinende Bezirk rasirt und behufs Desinficirung der Haut mit dem Paquelin cauterisirt, dann die Geschwulst mit einem sterilisirten Messer aufgeschnitten und die sich entleerende Inhaltsmasse mikroskopisch (Färbung nach Löffler, Gram und Weigert) und bacteriologisch durch Plattenculturen lege artis untersucht. Mikroskopisch wurde auch das die Abscesswand bildende Gewebe untersucht, das gleichfalls unter Anderem auch auf Mikroorganismen gefärbt wurde.

Die Resultate unserer Experimente findet man in beifolgender Tabelle. Wir wollen nur noch vorausschicken, dass wir stets dieselbe Sorte Crotonöl zu den Experimenten verwandten, dass es stets mit reinem Olivenöl verdünnt, dass immer, gleichviel in welcher Verdünnung es gebraucht wurde, 0,5 ccm davon genommen wurden, um die einzelnen Experimente besser mit einander vergleichen zu können, dass endlich die Injectionen stets an Hunden gemacht wurden, und dass zur Injectionsstelle stets das Subcutangewebe der linken oder der rechten Körperseite in Schulterblatthöhe gewählt wurde.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
1	1 : 5	20./1.	21. Januar. Seite stark geschwollen, sehr schmerzhaft. Die Haut in einer Ausdehnung von 10 × 5 cm dunkel-schwarzblau gefärbt. 22. Jan. Die Haut an den Stellen, wo sie gestern schwarz war, ausgefallen.	22./1.	Erhebliche entzündliche Schwellung des Subcutangewebes in grossem Umkreise· sehr starke Hyperämie desselben und sehr zahlreiche Blutergüsse darin. Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung wie bei Experiment Nr. 4.	Nekrose der Haut an d. Injectionsstelle; in der Umgebung hämorrhagisch-seröse Entzündung mit enormer rundzell. Infiltration.
2	1 : 5	20./1.	21. Jan. Seite stark geschwollen. Die Haut ist an einigen Stellen in geringer Ausdehnung fast schwarz gefärbt. 22. Jan. Die Haut an diesen Stellen ausgefallen, wodurch mehrere Löcher entstanden sind.	22./1.	Wie oben.	Wie oben.
3	1 : 10	20./1.	21. Jan. Seite stark geschwollen, schmerzhaft, Haut erheblich verdickt. 22. Jan. Auf einer Fläche von 3 × 5 cm ist die Haut ausgefallen.	22./1.	Wie oben.	Wie oben.
4	1 : 10	20./1.	21. Jan. Die Haut ist an der Injectionsstelle 2 × 5 cm weit dunkel-blauschwarz gefärbt, auf der ganzen Seite stark geschwollen, hart. 22. Jan. Der gestern blauschwarz gewesene Hautdistrict ist ausgefallen. Aus der hier entstandenen Oeffnung entleert sich etwas röthliche Flüssigkeit.	22./1.	An der Injectionsstelle der Flüssigkeit, d. h. etwa 10 cm von der Einstichstelle entfernt, ist in der Haut ein 3 × 5 cm grosse. Das Subcutangewebe ist in ziemlich grossem Umkreise um das Geschwür etwa 3 cm tief intensiv hyperämisch, serös imbibirt, mit zahlreichen Blutergüssen besäet. Die mikroskopische Untersuchung zeigte colossale serös-entzündliche Imbibirung, enorme Blutüberfüllung der Gefässe und so starke rundzellige Infiltration um dieselben herum, dass es bei schwacher Vergrösserung auf den ersten Blick den Eindruck machte, als hätten wir es mit kleinen umschriebenen Abscessen zu thun. Je näher die untersucht werdende Stelle der Haut zur Ulceration war, desto intensiver war die rundzellige Infiltration und die Hyperämie, und desto mehr Blutergüsse wies sie auf. An den intensiv hyperämischen, infiltrirten und mit Blutextravasaten besäeten Gewebsstreifen grenzten grössere Flächen eines weder Grund- noch Kernfarbe annehmenden Gewebes. Sie waren im Durchschnitte 1 qcm (oder darüber) gross. Alle einzelnen Bestandtheile lassen sich in diesem sich gar nicht mehr färbenden Gewebe noch unterscheiden, unter anderen gewahrt man ziemlich zahlreiche ganz leere Gefässe. Nur ein geringer Theil derselben an der Peripherie der nekrotisch gewordenen Stelle, die Gefässe also, die in den oben beschriebenen stark entzündlich infiltrirten Theilen lagen, enthalten Blut. Die Wandungen derselben sind ziemlich stark mit Leukocyten infiltrirt. Diese Infiltration greift, wenn auch in geringer Ausdehnung, auf die anliegenden Theile des nekrotisch gewordenen Gewebes über. Gefässe dieser Art sind nur spärlich vertreten.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes an d. Injectionsstelle nach 2 Tagen. Colossale hämorrhagisch-seröse Entzündung u. rundzellige Infiltration des Subcutangew. in ziemlich grossem Umkreise.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
5	1 : 10	20./1.	21. Jan. In einem Umkreise von ca. 8 qcm sehr intensive Schwellung der Haut. 22. Jan. An der Injectionsstelle eine 20 × 15 cm grosse, deutlich fluctuirende Geschwulst.	22./1.	Nach der Incision der Geschwulst floss aus der Schnittfläche eine blutige, trübe Flüssigkeit (etwa 15 ccm). Das Subcutangewebe ist etwa 30 × 20 qcm weit sehr stark verdickt, gespannt, im Durchschnitt glänzend, gelatinös, mit zahlreichen Blutergüssen übersäet. Bei leichtem Druck auf die ganze Gegend entleert sich aus der Schnittfläche constant die schon erwähnte trübe, blutige Flüssigkeit, die, mikroskopisch untersucht, viele rothe und einige farblose Blutkörperchen enthält. Die bacteriologische Untersuchung der Flüssigkeit ergab ein negatives Resultat. Die mikroskopische Untersuchung des Gewebes stimmte mit dem in Nr. 4 erhaltenen Resultate überein. Es wurden jedoch keine nekrotischen Herde gefunden.	Sehr starke hämorrhagisch-seröse Entzündung u. rundzellige Infiltration des Subcutangewebes.
6	1 : 10	20./1.	21. Jan. An der Injectionsstelle sehr starke Schwellung der Haut und des Subcutangewebes. In einem Umkreise von 10 × 7 cm ist die Haut dunkel-blauschwarz. 22. Jan. Die Haut und ein Theil des Subcutangewebes in einer Ausdehnung von 4 qcm ausgefallen.	22./1.	Das Subcutangewebe ist in einer Ausdehnung von mehreren Quadratcentimetern verdickt, teigartig, im Durchschnitte intensiv hyperämisch, entzündlich geschwollen, mit Blutergüssen besäet. Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung, wie bei Exper. Nr. 7, die Untersuchung der von der Schnittfläche herabfliessenden Flüssigkeit, wie in Nr. 5.	Nekrose der Haut an d. Injectionsstelle; starke hämorrhagisch-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration d. Subcutangewebes in der Umgegend.
7	1 : 16	3./2.	5. Febr. Sehr starke Schwellung der Haut an der ganzen Körperseite. 6. Febr. An derselben Stelle war eine 5 × 6 cm grosse, sehr weiche, deutlich fluctuirende Geschwulst entstanden. 7. Febr. Unverändert. 8. Febr. Die Geschwulst ist schon 8 × 12 cm gross, Fluctuation sehr deutlich wahrnehmbar.	8./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich gelber, etwas blutig gefärbter Eiter (etwa 60 ccm), in dem Fetzen nekrotisch gewordenen Gewebes schwammen. Die mikroskopische und die bacteriologische Untersuchung durch Plattenculturen weist keine Mikroorganismen im Eiter nach. Das die Abscesswand bildende Gewebe ist stark verdickt, geschwollen, hyperämisch, mit zahlreichen Blut-	Eiterung nach 5 Tagen

					ergüssen besäet und enthält mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbare nekrotische Herde von verschiedener Grösse Die mikroskopische Untersuchung zeigt in den excidirten Gewebstheilen ausserordentlich starke rundzellige Infiltration und serös-entzündliche Imbibirung und sehr erhebliche Erweiterung der Lymphgefässe. An verschiedenen Stellen erblickt man in der Eiterhöhle Herde von verschiedener Grösse, die weder Grund- noch Kernfarbe annehmen und die ziemlich zahlreiche Gefässe enthalten, die den Ausgangspunkt einer bedeutenden rundzelligen Infiltration bilden. In den kleineren nekrotischen Herden ist die Anzahl der in dieser Weise veränderten Gefässe verhältnissmässig grösser, als in den grösseren, in denen die rundzellige Infiltration hauptsächlich in den den nekrotischen Stellen zunächst liegenden Theilen zu Tage tritt. Mikroorganismen wurden im Gewebe nicht gefunden.	
8	1 : 16	3./2.	5. Febr. Die Haut an der ganzen Körperseite stark geschwollen. 7. Febr. Eine harte, hühnereigrosse Geschwulst; weiten nach hinten zu eine zweite, gleichfalls harte Geschwulst. 8. Febr. Die erste Geschwulst erreicht schon die Grösse eines Gänseeies, die andere die eines Hühnereies. Beide weisen deutliche Fluctuation auf.	8./2.	Aus beiden Geschwülsten entleert sich nach der Incision dickflüssiger Eiter, der in der kleineren Geschwulst etwas blutig gefärbt war. Die ganze Menge des entleerten Eiters betrug etwa 60 ccm. Die bacteriologische Untersuchung blieb resultatlos. Die makro- und mikroskopische Untersuchung des Gewebes ergab dasselbe Resultat, wie im vorhergehenden Falle.	Eiterung nach 5 Tagen
9	1 : 20	20./1.	21. Jan. In einer Ausdehnung von 8×6 cm ist an der Injectionsstelle weiche, teigartige Schwellung des Gewebes zu bemerken. Im Centrum der geschwollenen Stelle gewahrt man einen etwa 2 qcm grossen, dunkelblauschwarzen Fleck. 22. Jan. Die Schwellung der Seite ist weit grösser geworden und auf Hinterbein, Hals und Vorderbein übergegangen. Fluctuation fehlt. 23. Jan. Ein Theil der Haut ist ausgefallen.	28./1.	Eine Hautulceration von 3×5 cm Grösse. Die makroskopische Untersuchung des Gewebes ergab ein Resultat, wie bei Experiment Nr. 4.	Hautnekrose an der Injectionsstelle; coloss. hämorrhag.-seröse Entzündung mit Leukocyteninfiltation um dieselbe herum.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
10	1 : 20	28./1.	29. Jan. Haut und Subcutangewebe an der ganzen Seite und am Bauche stark geschwollen, in einem Umkreise von 8 × 6 cm ist die Haut dunkel-blauschwarz. 30. Jan. An zwei Stellen sind in der Haut Substanzverluste zu bemerken, so dass zwei Ulcerationen von unregelmässiger Gestalt entstanden sind. Ausserordentlich starke Hautschwellung.	30./1.	Nach Eröffnung der diffusen Geschwulst zeigt es sich, dass dieselbe infolge der entzündlichen Schwellung der Haut und des Unterhautzellgewebes entstanden ist, die so intensiv ist, dass diese Schicht mehr als 10 mal dicker ist, als die normale. Die Schnittfläche ist glänzend, gelatinös, stark hyperämisch, es entleert sich daraus eine blutig-seröse Flüssigkeit in grosser Menge. Veränderungen dieser Art findet man in einem Umkreise von 20 12 × cm. Weiter ab von der Injectionsstelle nimmt die Entzündung graduell ab, die entzündliche Schwellung des Gewebes und die Hyperämie wird geringer, nur Blutergüsse sind noch überall zu sehen. Nekrotische Herde nimmt man mit blossem Auge nirgends wahr. Durch die mikroskopische Untersuchung excidirter Subcutangewebestückchen wird intensive Hyperämie, rundzellige Infiltration und seröse Imbibirung constatirt, die allmählich schwächer werden, je weiter man sich von der Injectionsstelle, resp. von dem Ulcerationsrande entfernt.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes an d. Injectionsstelle, sehr starke hämorrhagisch-seröse Entzündung und rundzellige Infiltration des Subcutangewebes um die Injectionsstelle herum.
11	1 : 20	28./1.	29. Jan. Teigartige Schwellung in einer Ausdehnung von 16 × 18 cm. 30. Jan. Das geschwollene Gewebe ist hart. Die geschwollene Stelle ist ziemlich erhaben. 31. Jan. Die Geschwulst ist deutlich umschrieben und fluctuirend; sie ist etwa 15 × 10 cm gross. 1. Febr. Noch deutliche Fluctuation. Die Schwellung ringsherum ist ziemlich bedeutend.	1./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich dickflüssiger, zäher, etwas blutig gefärbter Eiter (etwa 30 cm). Weder die mikroskopische noch die bacteriologische Untersuchung zeigte Parasiten darin. Das direct an die Abscesshöhle stossende Gewebe ist an vielen Stellen von schmutzig-gelber Farbe und leicht zerreissbar. Die Nekrose ist mit blossem Auge in der ganzen Abscesswand zu erkennen und erstreckt sich bis zu den intercostalen Muskeln. Nach oben und nach unten zu hinter dem Abscess kommt ein umfangreicher Streifen Bindegewebe, in welchem man nur Hyperämie, entzündliche Schwellung und Blutergüsse in immer geringerem Grade wahrnimmt, je mehr man sich von der Abscesshöhle, resp. von der Injectionsstelle entfernt. Die mikroskopische Untersuchung der excidirten Subcutangewebstheile zeigt das Vorhandensein zahlreicher Herde nekrotischen, sich gar nicht färbenden Gewebes, in dem jedoch die einzelnen Bestandtheile noch zu unterscheiden sind	Eiterung nach 4 Tagen.

auch die Gefässe nicht ausgenommen, deren Wandungen an manchen Stellen sogar noch Färbung annehmen. In der Umgegend solcher Blutgefässe constatirt man rundzellige Infiltration. Die nekrotischen Herde sind meist von geringer Grösse, allein in einer bestimmten Serie von Präparaten erblickt man an der der Eiterhöhle zugewandten Seite einen solchen Herd, der im Durchmesser beinahe 0,5 cm gross ist. Um diese nekrotischen Herde herum sieht man weiter sich gut färbendes, gewöhnlich intensiv mit Leukocyten infiltrirtes, häufig mit Blutextravasaten besäetes Gewebe. Oft fällt auch die Erweiterung der Lymphräume auf, die gewöhnlich in den der Abscesshöhle näher liegenden Theilen mit Leukocyten, in den weit davon gelegenen Theilen aber mit seröser Flüssigkeit ausgefüllt sind. Parasiten wurden im Gewebe nirgends gefunden.

12	1 : 20	3./2.	4. Febr. Die ganze Seite geschwollen; die Haut auf einer Fläche von 2 × 4 cm dunkelblau gefärbt. 5. Febr. Ein Theil der Haut ausgefallen. Es ist eine 3 × 5 cm grosse Exulceration entstanden. In einem Umkreise von 12 × 15 cm ist die Haut intensiv geschwollen.	5./2.	Wie bei Experiment Nr. 10.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes an d. Injectionsstelle. Um dieselbe herum heftige hämorrhag.-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration.
13	1 : 20	3./2.	4. Febr. Ausgebreitete Hautschwellung. Fast in der Mitte des geschwollenen Bezirks ein dunkelblauer Fleck von etwa 7 × 4 cm Grösse. 5. Febr. Derselbe Fleck ist 11 × 9 cm gross. Schwellung gleich geblieben. Keine Fluctuation. 6. Febr. Ein Theil der Haut ist ausgefallen. Es ist eine etwa 10 × 10 cm grosse Exulceration entstanden.	6./2.	Wie oben.	Wie oben.
14	1 : 20	6./2.	7. Febr. An der Injectionsstelle und am Vorderbeine starke Schwellung; Fluctuation nirgends zu fühlen. Die Haut ist in einem Umkreise von 6 × 7 cm dunkelblau gefärbt. 8 Febr. Die Haut mit einem Theile des Subcutangewebes ausgefallen. Aus der entstandenen Oeffnung entleert sich etwas hellrothe Flüssigkeit.	8./2.	Wie oben.	Wie oben.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
15	1 : 20	6./2.	7. Febr. Diffuse Schwellung in einer Ausdehnung von 6 × 12 cm. 8. Febr. Gleiche Schwellung in einem Umkreise von 10 × 25 cm. Die geschwollene Gegend ist sehr schmerzhaft, hart. 9. Febr. St. idem. Keine Fluctuation. 10. Febr. Circumscripte, etwas undeutliche Fluctuation.	10./2.	Durch einen Hautschnitt wurden mehrere kleine, dicht neben einander liegende Abscesse blossgelegt. Der Eiter war dickflüssig, schwach mit Blut gefärbt. Weder durch die mikroskopische noch durch die bacteriologische Untersuchung konnten Mikroorganismen darin nachgewiesen werden. Die makroskopische und die mikroskopische Untersuchung des Gewebes ergab dasselbe Resultat, wie in Nr. 11: ausser einer sehr intensiven hämorrhagisch-serösen Entzündung sogar in ziemlich grosser Entfernung von der Abscesswand zogen zahlreiche in der Abscesswand selbst verstreute nekrotische Herde die Aufmerksamkeit auf sich. Es wurden im Gewebe nirgends Mikroorganismen gefunden.	Eiterung nach 4 Tagen.
16	1 : 20	6./3.	8. März. Diffuse Schwellung der ganzen Seite; die geschwollene Stelle ist hart und etwa 20 × 18 cm gross. 9. März. Fluctuirende, etwa 4 × 6 cm grosse Geschwulst.	9./3.	Nach Eröffnung der Geschwulst flossen etwa 15 cm Eiter heraus. Er war ebenfalls blutig gefärbt. Die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung zeigte das Fehlen jeglicher Mikroorganismen. Die Beschaffenheit des Gewebes war dieselbe wie im vorhergehenden Falle.	Eiterung nach 3 Tagen.
17	1 : 20	6./3.	8. März. Harte, 4 × 10 cm grosse Geschwulst. 9. März. St. idem. Keine Fluctuation. 10. März. Deutliche Fluctuation. Die Geschwulst ist 20 × 15 cm gross.	10./3.	Es entleerten sich nach Eröffnung der Geschwulst 30 cm Eiter. Im Uebrigen ganz wie oben.	Eiterung nach 4 Tagen.
18	1 : 20	6./3.	8. März. Fast in der Bauchgegend hat sich eine harte hühnereigrosse Geschwulst gebildet. 10. März. In der Geschwulst ist an einer bestimmten Stelle Fluctuation zu fühlen.	10./3.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich eine etwa 30 cm grosse Eitermenge. Im Uebrigen ganz wie bei Nr. 7.	Eiterung nach 4 Tagen.

19	1 : 30	8./3.	9. März. Bedeutende Schwellung an der Injectionsstelle und deutliche Fluctuation in einer Ausdehnung von 12 × 8 cm. Im Centrum der geschwollenen Gegend ein 4 × 3 cm grosser dunkelblauer Fleck. 10. März. In der Haut haben sich einzelne kleine Oeffnungen gebildet, aus denen blutige Flüssigkeit hervordringt.	10./3.	Haut und Subcutangewebe mehr als um das 6 fache verdickt. Das ganze Subcutangewebe ist stark geschwollen, gelatinös, glänzend, mit zahlreichen Blutergüssen übersäet. Aus der Schnittfläche entleert sich serös-blutige Flüssigkeit. Ueberall sind im Subcutangewebe schmutziggelbe, linsen- bis haselnussgrosse nekrotische Herde verstreut. Sie befanden sich einige Centimeter weit von der Injectionsstelle. Weiterhin sieht man eine mehr und mehr abwechselnde hämorrhagisch-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration des Subcutangewebes in grosser Ausdehnung. Die mikroskopische Untersuchung verschiedener Gewebsstückchen ergab dasselbe Resultat wie bei Experiment Nr. 7.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes und d. Injectionsstelle. Hämorrhag.-seröse Entzündung mit rundlicher Infiltration um die Injectionsstelle herum.
20	1 : 30	8./3.	9. März. Geringfügige, etwa 4 × 6 cm einnehmende Schwellung. In der Mitte des geschwollenen Gewebes ein 2 × 2 cm grosser dunkelblauer Fleck. 10. März. Die ganze Seite ist geschwollen. 11. März. Ein Theil der Haut ist ausgefallen; in der Umgegend etwas geringere Schwellung.	11./3.	Bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung des Gewebes ergab sich dasselbe Resultat wie in Nr. 10. Die allgemeine Verdickung des Subcutangewebes war jedoch etwas weniger ausgesprochen.	Wie oben.
21	1 : 30	12./2.	14. Febr. Die ganze Seite stark geschwollen. Im Centrum ein dunkelblauer 4 × 2 cm grosser Fleck. 15. Febr. Die Haut ist theilweise ausgefallen. Es ist ein 4 × 4 cm grosser Fleck entstanden.	15./2.	Die Untersuchung führte zu demselben Resultat wie im vorhergehenden Falle.	Wie oben.
22	1 : 30	12./2.	19. Febr. An der Injectionsstelle hat sich eine deutlich fluctuirende, eine Fläche von 12 × 8 cm einnehmende Geschwulst gebildet. Die ganze Seite ist etwas geschwollen. 15. Febr. Deutliche fühlbare Fluctuation. Die Haut auf der Geschwulst ist sehr gespannt. Aus Furcht, der Abscess könne sich von selbst öffnen, wurde das Thier getödtet.	15./2.	Bei Eröffnung der Geschwulst floss gelber, deutlich blutig gefärbter Eiter heraus (etwa 30 ccm). Durch die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung wurde constatirt, dass keine Parasiten darin waren. Die makro- und mikroskopische Untersuchung des Gewebes hatte dasselbe Ergebniss wie in Fall 11. Parasiten wurden im Gewebe nicht gefunden.	Eiterung nach 3 Tagen.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
23	1 : 30	12./2.	14. Febr. An der Injectionsstelle eine eigrosse, harte, fluctuirende Geschwulst. 15. Febr. St. idem. 16. Febr. Die Geschwulst ist grösser geworden und nimmt 7 × 7 cm ein. Keine Fluctuation. 17. und 18. Febr. Geschwulst ebenso. Keine Fluctuation. 19. u. 20. Febr. St. idem. 21. Febr. Geschwulst etwas kleiner. Keine Fluctuation. 22. Febr. Geschwulst noch kleiner, hart. Sehr geringe Schwellung des Gewebes in der Umgegend. 25. Febr. Die Geschwulst ist nur noch wallnussgross, weicher als vorher; keine Fluctuation vorhanden. 26. Febr. Nicht sehr deutliche Fluctuation in der Geschwulst. 27. Febr. Deutliche Fluctuation. Der Hund wurde getödtet.	27./2.	Nach erfolgter Incision entleerte sich etwas blutig gefärbter, sich bei der bacteriologischen Untersuchung ganz steril erweisender Eiter aus der Geschwulst (10 ccm). Das Gewebe ist um den Abscess herum relativ wenig verdickt (2—3 mal über die Norm), hyperämisch und mit sehr spärlich vorhandenen Blutergüssen besäet. Diese Entzündung erstreckt sich nicht sehr weit von der Injectionsstelle aus. Die Untersuchung des Gewebes auf Parasiten hatte ein negatives Resultat; auch zeigte die Untersuchung erhebliche entzündliche Infiltration des Subcutangewebes um die Injectionsstelle herum. Die Entzündung war aber weit schwächer, als im vorhergehenden Falle. Man sah unter dem Mikroskop auch weit weniger Blutergüsse, und die Erweiterung der Lymphräume war weit unbedeutender.	Eiterung nach 15 Tagen.
24	1 : 30	12./2.	14. Febr. An der Injectionsstelle diffuse, eine Fläche von 15 × 8 cm einnehmende Schwellung. 15. Febr. Die geschwollene Stelle ist mehr protuberirt. Die ganze Gegend ist hart. 16. u. 17. Febr. St. idem. Keine Fluctuation. 19. Febr. Deutl. Fluctuation in einer Ausdehnung von 4 × 5 cm.	19./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss etwas blutig gefärbter Eiter heraus (über 20 ccm). Die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung zeigte keine Mikroorganismen darin. In weitem Umkreise um den Abscess herum war das makro- und mikroskopische Bild des Gewebes dem in Nr. 11 u. 22 gesehenen analog.	Eiterung nach 7 Tagen.
25	1 : 30	12./2.	14. Febr. Die ganze Seite, besonders das Euter stark geschwollen, sehr schmerzhaft. Fast in der Mitte des geschwollenen Bezirks befindet sich ein dunkel-blaugefärbter, 15 × 7 cm grosser Fleck. 15. Febr. Das Euter weniger geschwollen; die Geschwulst an der Seite bedeutender. Keine Fluctuation. Die Haut ist intact. 16. Febr. Die Schwellung ist weniger diffus, bildet schon eine umschriebene, weiche, nicht fluctuirende Geschwulst. 17. Febr. Fluctuation in grosser Ausdehnung.	17./2.	Nach der Eröffnung der Geschwulst entleerte sich blutig gefärbter, dickflüssiger Eiter (etwa 120 ccm), in welchem weder die mikroskopische noch bacteriologische Untersuchung Mikroorganismen zeigt. Das Gewebe um den Abscess herum und überhaupt an der ganzen gereizten Seite bietet sowohl bei der makroskopischen als auch bei der mikroskopischen Untersuchung dasselbe Bild wie in Nr. 11.	Eiterung nach 5 Tagen.

26	1 : 30	3./2.	4. Febr. Die ganze Seite und das Euter sind stark geschwollen. 5. Febr. Die Schwellung hat zugenommen; keine Fluctuation. 6. Febr. An der Seite ist eine deutlich fluctuirende Geschwulst von der Grösse eines Gänseeies. Die ganze Seite ist ausserdem stark angeschwollen.	6./2.	Bei der Incision entleerte sich aus der Geschwulst gelber, etwas blutig gefärbter Eiter (100 ccm). Ausser diesem grossen Abscesse entdeckte man längs der ganzen Seite noch mehrere kleine Abscesse, unter denen einige haselnussgross waren. Die mikroskopische und bacteriologische Untersuchung des Eiters wies keine Parasiten darin auf. Die entzündliche Reaction um die Abscesse herum ist so gross wie in Nr. 11. Die mikroskopische Untersuchung ergab auch ein dem in Nr. 11 bei der Untersuchung erhaltenen analoges Resultat.	Eiterung nach 3 Tagen.
27	1 : 30	3./2.	5. Febr. In grosser Ausdehnung sehr bedeutende Schwellung der Haut. An der Injectionsstelle sieht man auf der Haut einen dunkelblauen, 5 × 2 cm grossen Fleck. 6. Febr. Ein Theil der Haut ist ausgefallen. Es ist eine Exulceration entstanden.	6./2.	Das Ergebniss der makroskopischen und der mikroskopischen Eiterung ist dem in Nr. 10 erhaltenen analog.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes, intensive hämorrhagisch-seröse Entzündung u. rundzellige Infiltration rings herum.
28	1 : 30	3./2.	Ganz wie oben.	6./2.	Resultat der Untersuchung wie in Nr. 4.	Wie oben.
29	1 : 40	3./2.	5. Febr. Unbedeutende diffuse Schwellung. 6. Febr. An der Injectionsstelle eine hühnereigrosse, nicht fluctuirende, harte Geschwulst. 7. Febr. Die Geschwulst ist schon etwas grösser. 8. Februar. Deutliche Fluctuation zu fühlen. Rings herum starke Schwellung.	8./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss dickflüssiger, stark blutgefärbter Eiter heraus (15 ccm). Mikroorganismen werden weder durch die mikroskopische noch durch die bacteriologische Untersuchung darin entdeckt. Das Subcutangewebe ist in einer Ausdehnung von circa 20 × 30 cm im Durchschnitt stark geschwollen, gelatinös, mit zahlreichen kleinen nekrotischen Herden und Blutergüssen bedeckt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt keine Mikroorganismen darin, wohl aber sehr intensive rundzellige Infiltration, überall gleichmässige Erweiterung und Blutüberfüllung der Blutgefässe wie auch zahlreiche Blutergüsse an verschiedenen Stellen des Gewebes.	Eiterung nach 5 Tagen.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
30	1 : 40	3./2.	5. Febr. Die ganze Seite ist intensiv geschwollen. An der Injectionsstelle ist ein 1 qcm grosser, dunkelblauer Fleck. 6. Febr. Deutliche Fluctuation in einem Umkreise von 20×10 cm 7. Febr. An der Seite hat sich eine erbsengrosse Oeffnung gebildet; es sickert eine etwas trübe, blutige Flüssigkeit heraus.	7./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst erwies es sich, dass dieselbe keine Höhle enthielt. Das Subcutangewebe war intensiv hyperämisch, mit Blutergüssen und ziemlich vielen nekrotischen Herden besäet. Die grössten derselben waren bohnengross; es liess sich dickflüssiger, blutiger Eiter in einzelnen Tropfen herausdrücken, in dem durch die bacteriologische Untersuchung absolut keine Mikroorganismen entdeckt wurden. Das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung des Gewebes war ganz identisch mit dem in Nr. 11 enthaltenen.	Umschriebene Nekrose der Haut des Subcutangewebes. Kl. Abscesse an verschied. Stellen in gewisser Entfernung von d. Injectionsstelle.
31	1 : 40	3./2.		6./2.	Der ganze Verlauf des Experimentes ist mit dem vorhergehenden ganz analog. Es wurden aber nach Eröffnung der Geschwulst keine miliaren Abscesse darin gefunden.	Nekrose der Haut und des Subcutangewebes. Hämorrhagisch-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration.
32	1 : 40	13./2.	14. Febr. Die ganze Seite ist stark geschwollen. 15. Febr. An der Injectionsstelle sind zwei blaurothe Flecke zu sehen, um die herum sich eine 4×6 cm grosse, nicht fluctuirende Geschwulst gebildet hat. 16. Febr. Die Geschwulst weist deutliche Fluctuation auf.	16./2.	Es entleert sich bei der Eröffnung der Geschwulst ziemlich intensiv blutig gefärbter Eiter (20 ccm) der, wie die mikroskopische und die bacteriologische Untersuchung zeigte, keine Parasiten enthielt. Die Untersuchung des Gewebes ergab ein dem in Nr. 11 enthaltenen analoges Resultat. Die Veränderungen traten nur in etwas schwächerem Grade auf.	Eiterung nach 3 Tagen.
33	1 : 40	13./2.	14. Febr. Die Schwellung der Seite ist nicht sehr bedeutend. 16. Febr. Es hat sich eine 5×4 cm einnehmende, harte, nicht fluctuirende Geschwulst gebildet. 17. Febr. St. idem. 18. Februar. Deutliche Fluctuation der Geschwulst; sie ist hühnereigross.	18./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich dickflüssiger, intensiv mit Blut vermischter Eiter (50 ccm), in dem ziemlich grosse Fetzen nekrotischen Gewebes schwammen. Das Subcutangewebe um den Abscess herum ist erheblich verdickt, im Durchschnitt gelatinös, glänzend, entzündlich geschwollen, mit Blutergüssen und	Eiterung nach 5 Tagen.

					zahlreichen nekrotischen Herden bedeckt. Die mikroskopische und die bacteriologische Untersuchung des Eiters auf Mikroorganismen ergeben einen negativen Befund. Die mikroskopische Untersuchung des Gewebes zeigt dasselbe Bild wie das in Nr. 11 beschriebene.	
34	1 : 60	12./2.	14. Febr. Unbedeutende Schwellung. Es hat sich ausserdem eine 3 × 4 cm grosse Erhöhung gebildet. 15. Febr. Die Geschwulst ist grösser; deutliche Fluctuation. 16. Febr. Heute ist die deutlich fluctuirende Geschwulst schon von der Grösse eines Gänseeies.	16./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss gelber, dickflüssiger Eiter (30 ccm) heraus. Weder durch die mikroskopische noch durch die bacteriologische Untersuchung wurden Parasiten darin nachgewiesen. Das Bindegewebe ist um den Abscess herum in geringer Ausdehnung stark hyperämisch, entzündlich geschwollen, 3—4 mal dicker, als in normalem Zustande. Allmählich nimmt auch diese Hyperämie und die Schwellung ab, so dass 7—8 cm vom Abscess entfernt das Gewebe bereits ganz normal erscheint. Blutergüsse und nekrotische Herde fehlen ganz. Die mikroskopische Untersuchung zeigt in den der Abscesshöhle näher liegenden Theilen seröse Imbibirung des Gewebes, ziemlich beträchtliche Erweiterung der Lymphräume darin und diffuse intensive rundzellige Infiltration. Alle diese Erscheinungen sind auf Schnitten aus entfernter von dem Abscess liegenden Theilen bereits weit schwächer ausgesprochen.	Eiterung nach 4 Tagen.
35	1 : 60	12./2.	14. Febr. In der Injectionsgegend diffuse Schwellung; an dem Euter eine haselnussgrosse Geschwulst. 15. Febr. Die Geschwulst ist grösser geworden; deutliche Fluctuation 16. Febr. St. idem. 17. Febr. Noch deutlichere Fluctuation.	17./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss blutiger, dickflüssiger Eiter (40 ccm) heraus. Die Untersuchung auf Mikroorganismen (sowohl die mikroskopische als auch die bacteriologische) hatte ein negatives Resultat. Das makroskopische Aussehen des Gewebes und die mikroskopischen Veränderungen darin sind dieselben wie in Nr. 33.	Eiterung nach 5 Tagen.
36	1 : 60	12./2.	14. Febr. Intensive diffuse Schwellung des Gewebes in einem Umkreise von 6 × 8 cm. 15. Febr. Noch intensivere Schwellung des Gewebes. 16. Febr. Es hat sich eine flache, deutlich fluctuirende Geschwulst formirt.	16./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich dickflüssiger Eiter (60 ccm), der, mikroskopisch und bacteriologisch untersucht, keine Mikroorganismen enthielt. In grossem Umkreise ist das Gewebe geschwollen, glänzend, gelatinös, mit Blutergüssen besäet. Die mikroskopische Untersuchung zeigt den in Nr. 33 erhaltenen ähnliche Bilder, ist also der Untersuchung in Nr. 11 analog.	Eiterung nach 4 Tagen.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
37	1 : 60	12./2.	14. Febr. An der Injectionsstelle ist eine harte, 4 × 6 cm grosse Geschwulst. 15. Febr. Die Geschwulst ist grösser geworden; Fluctuation undeutlich. 16. Febr. Die Geschwulst hat sich selbst eröffnet.	16./2.	Nach vorsichtiger Eröffnung der Abscesshöhle fand man noch 20 ccm absolut nicht blutigen Eiter. Bacteriologische Untersuchungen wurden aus leicht begreiflichen Gründen nicht mehr damit angestellt. Bedeutende Reaction des den Abscess umgebenden Gewebes. Einige Centimeter vom Abscess entfernt wurden einige kleine nekrotische Herde gefunden. Die unter Beobachtung der nöthigen Vorsichtsmaassregeln aus denselben ausgedrückte Flüssigkeit erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Eiter und bei der bacteriologischen als steril. Im Gewebe sind nur spärliche Blutergüsse vorhanden. Durch die mikroskopische Untersuchung wird constatirt, dass die darin vorhandenen Veränderungen nicht viel grösser sind, als die in Nr. 34 gefundenen.	Eiterung nach 4 Tagen.
38	1 : 60	12./2.	14. Febr. Diffuse Schwellung der ganzen Seite. 15. Febr. Eine 10 × 8 cm grosse, nicht fluctuirende Geschwulst. Die Haut ist gespannt. 17. Febr. Die Geschwulst ist weicher, Fluctuation noch immer undeutlich. 18. Februar. Deutliche Fluctuation. Geringere Schwellung um die Geschwulst herum.	18./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss gelber, nicht blutiger Eiter (20 ccm) heraus. Die entzündliche Reaction rings herum ist der in Nr. 34 beschriebenen ganz analog, sowohl was die makroskopische als auch mikroskopische Untersuchung betrifft. Mikroorganismen wurden weder im Gewebe noch im Eiter gefunden.	Eiterung nach 6 Tagen.
39	1 : 60	12./2.	14. Febr. An der Seite weiche diffuse Schwellung im Umkreise von 10 × 7 cm. 15. Febr. Die Schwellung hat sich weiter verbreitet. Keine Fluctuation. 16. Febr. Es hat sich eine hühnereigrosse, nicht fluctuirende, teigige Geschwulst gebildet. 17. Febr. Deutliche Fluctuation.	17./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss gelber, zäher, schwach blutgefärbter Eiter (60 ccm) heraus. Es wurden weder bei der mikroskopischen noch bei der bacteriologischen Untersuchung Parasiten im Eiter gefunden. Das Subcutangewebe in der Umgebung des Abscesses ist nicht sehr geschwollen, hyperämisch. Es sind fast keine Blutergüsse und absolut keine nekrotischen Herde darin vorhanden. Wie das Mikroskop zeigt, sind die Veränderungen sogar schwächer ausgesprochen, als in Nr. 37.	Eiterung nach 5 Tagen.

40	1 : 80	14./2.	15. Febr. Unbedeutende Schwellung an der Injectionsstelle. 16. Febr. St. idem. 17. Febr. Sehr umschriebene Schwellung. Die Haut hat sich gehoben. 18. Febr. Eine deutlich circumscripte Geschwulst von 8 × 3 cm Grösse, ohne Fluctuation. Um die Geschwulst herum ist das Gewebe etwas geschwollen. 19., 20. und 21. Febr. St. idem. 22. und 23. Febr. Die Geschwulst ist nur noch haselnussgross; keine Schwellung in der Umgebung. 25. Febr. Die Geschwulst ist haselnussgross. Im Laufe der nächsten Tage wurde sie immer kleiner, so dass am 27. Febr. keine Spur mehr davon zu sehen war. Der Hund war ganz gesund geblieben.	14./2.	—	Seröse Entzündung und Infiltration des Subcutangewebes. Genesung.
41	1 : 80	14./2	15. Febr. Die ganze Seite ist gleichmässig, aber unerheblich angeschwollen. 17. Februar. Die Schwellung ist mehr umschrieben; inmitten derselben fühlt man eine kleine haselnussgrosse Verhärtung. 29. Febr. Bohnengrosse Geschwulst. Behufs der Untersuchung der im Subcutangewebe vorhandenen Veränderungen wurde der Hund getödtet.	24./2.	An der Stelle, wo intra vitam die haselnussgrosse Geschwulst zu fühlen war, ist das Subcutangewebe stark hyperämisch und etwas geschwollen. Schon einen Centimeter weiter ist die Hyperämie beträchtlich schwächer, und noch 3 cm weiter ist das Gewebe ganz normal. Die mikroskopische Untersuchung zeigt an der geschwollenen Stelle erhebliche Erweiterung der Blutgefässe und rundzellige Infiltration, die, je weiter man sich von der Geschwulst entfernt, immer schwächer werden, so dass sie an dem Schnittende, das sich dem der Geschwulst zunächst liegenden Theile gegenüber befindet, schon fast ganz schwinden.	Seröse Entzündung mit Infiltration des Subcutangewebes.
42	1 : 80	14./2.	15. Febr. Gleichmässige, diffuse, ziemlich starke Schwellung der Haut. 16. Febr. Die geschwollene Gegend ist ausserordentlich hart. Keine Fluctuation. 18. Febr. Genau umschriebene Schwellung; an einer Stelle ist, wenn auch nicht ganz deutlich, Fluctuation zu fühlen. 19. Febr. Die Geschwulst ist 12 × 8 cm gross; deutliche Fluctuation.	19./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleerte sich flüssiger, gelber Eiter (120 ccm). Derselbe erweist sich bei der mikroskopischen und bei der bacteriologischen Untersuchung bacterienfrei. Um den Abscess herum ist das Gewebe stark hyperämisch, geschwollen; es enthält keine nekrotischen Herde. Die mikroskopische Untersuchung desselben zeigt nur wenig intensivere Veränderungen als in Nr. 41.	Eiterung nach 5 Tagen.
43	1 : 80	14./2.	15. Febr. Unbedeutende Schwellung im Umkreise von mehreren Quadratcentimetern. In der Mitte, der Injectionsstelle entsprechend, ist die Haut in einer Ausdehnung von 4 × 3 cm dunkelblau gefärbt. 16. Febr. Circumscripte, ziemlich harte, nicht fluctuirende Geschwulst. 17. Februar. Die Haut ist im Umkreise von 4 × 4 cm ausgefallen.	17./2.	Nach erfolgter Incision floss aus der Schnittfläche eine blutige Flüssigkeit, die, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, zahlreiche rothe und einige farblose Blutkörperchen enthielt. Die entzündliche Reaction des Gewebes um die Ulceration herum erweist sich sowohl bei der mikroskopischen als auch bei der bacteriologischen Untersuchung nicht viel geringer, als in Nr. 11.	Hautnekrose, hämorrhag.-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration.

Nr.	Crotonöl im Verhältniss zu Olivenöl	Injection	Verlauf des Experimentes	Datum der Tödtung des Thieres	Ergebniss der postmortalen Untersuchung	Endgültiges Resultat
44	1 : 100	14./2.	15 Febr. Diffuse, teigige Schwellung der ganzen Seite. 16. Febr. Die Schwellung ist geringer geworden; an einer circumscripten Stelle hat sich eine haselnussgrosse weiche, nicht fluctuirende Geschwulst gebildet. 17. Februar. Die Geschwulst ist grösser geworden. Keine Fluctuation. 19. Febr. Deutliche Fluctuation der Geschwulst, die jetzt hühnereigross ist.	19./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst entleert sich dickflüssiger, etwas blutiger Eiter (ca. 50 ccm). Weder die mikroskopische noch die bacteriologische Untersuchung zeigt Mikroorganismen darin. Starke entzündliche Reaction des Gewebes um den Abscess herum in einem Umkreise von 7—8 ccm. Weder mit blossem Auge, noch mit dem Mikroskop sind nekrotische Herde wahrzunehmen. Blutergüsse sind in ziemlich grosser Anzahl vorhanden; die rundzellige Infiltration ist sehr stark.	Eiterung nach 5 Tagen.
45	1 : 100	14./2.	15. Febr. Unbedeutende diffuse Schwellung. 16. Febr. An der Injectionsstelle eine wallnussgrosse Geschwulst. 19. Febr. Deutliche Fluctuation der Geschwulst. In der Umgegend sehr geringe Schwellung.	19./2.	Nach Eröffnung der Geschwulst floss dickflüssiger, nicht blutiger Eiter (etwas über 10 ccm) heraus. Die entzündliche Reaction des Gewebes ist, wie aus der makroskopischen und der mikroskopischen Untersuchung zu ersehen, nur unbedeutend stärker, als in Nr. 41.	Eiterung nach 5 Tagen.
46	1 : 100	14./2.	15. Febr. Starke Schwellung in einer Ausdehnung von 10 × 4 cm. 16. Februar. Noch grössere Schwellung. 17. Febr. In der Haut hat sich eine kleine Oeffnung gebildet, aus der eine blutige Flüssigkeit heraussickert.	17./2.	Das ganze Untersuchungsresultat wie in Nr. 30.	Circumscripte Hautnekrose. In gewisser Entfernung einige kleine Abscesse in dem Subcutangewebe.
47 48	1 : 100 1 : 100	14./2. 14./2.	15. Febr. Geringe diffuse Schwellung in einer Ausdehnung von 5 × 7 cm. 17. Februar. Bei beiden Hunden eine kleine flache, harte Geschwulst. Fast gar keine Schwellung um dieselbe herum. 19. Febr. Die Geschwulst ist etwas kleiner. Die Schwellung um sie herum ist ganz zurückgegangen. 1. März war bei Hund Nr. 47 keine Spur mehr von der Geschwulst vorhanden, am 3. März war sie auch bei Hund Nr. 48 ganz verschwunden.	—	—	Umschriebene Schwellung u. Infiltration des Gewebes.
49	1 : 100	14./2.	Bis zum 18. Februar war der Verlauf ganz derselbe wie in den vorhergehenden 2 Fällen. 19. Febr. Der Hund starb. Ursache unbekannt.	19./2	Untersuchungsresultat wie bei Nr. 41.	Wie oben.

Fassen wir nun die Resultate der oben angeführten Experimente an Hunden zusammen, so erhalten wir folgende allgemeine Daten.

Zwei Injectionen von einem Theile Crotonöl auf 5 Theile Olivenöl riefen bei 2 Hunden nach 2 Tagen Nekrose der Haut und des Subcutangewebes an der Injectionsstelle und hämorrhagisch-seröse Entzündung mit starker Leukocyteninfiltration in grosser Ausdehnung hervor.

Von 4 Crotonölinjectionen 1 : 10 verursachten 3 nach 2 Tagen ebenfalls Nekrose und hämorrhagisch-seröse Entzündung, verbunden mit ausgedehnter, sehr starker rundzelliger Infiltration, die eine, gleichfalls nach 2 Tagen, ausserordentlich starke hämorrhagisch-seröse Entzündung und intensive rundzellige Infiltration des Gewebes, das intra vitam des Hundes der deutlich bemerkbaren Fluctuation wegen von uns für Eiterung gehalten wurde.

Eine Lösung von einem Theile Crotonöl auf 16 Theile Olivenöl wurde 2 mal injicirt und in beiden Fällen Eiterung erhalten.

Unter 10 Experimenten mit Crotonöl 1 : 20 erhielten wir 5 mal Nekrose der Haut und des Subcutangewebes und enorme hämorrhagisch-seröse Entzündung, verbunden mit intensiver rundzelliger Infiltration in grosser Ausdehnung, in 5 Fällen aber erhielten wir zwischen dem 3. und dem 5. Tage Eiterung.

Unter 10 Experimenten mit Crotonöllösungen 1 : 30 trat in 5 derselben zwischen dem 3. und dem 5. Tage Nekrose des Subcutangewebes und der Haut ein, verbunden mit hämorrhagisch-seröser Entzündung und intensiver Leukocyteninfiltration des anliegenden Subcutangewebes, in 5 Experimenten aber kam es zwischen dem 3. bis 15. Tage zur Eiterung.

Unter 5 Experimenten mit einer Lösung 1 : 40 kam es in 3 Fällen zwischen dem 3.—5. Tage zur Eiterung. In einem Falle constatirte man am 4. Tage Hautnekrose, tiefer im Gewebe aber kleinherdige Eiterung, in einem endlich trat am 3. Tage nur Nekrose der Haut und des Subcutangewebes ein, verbunden mit hämorrhagisch-seröser Entzündung und mit rundzelliger Infiltration in der Umgegend.

Alle 6 mit Lösungen 1 : 60 angestellte Experimente riefen ohne Ausnahme Eiterung hervor.

Unter 4 Experimenten mit einer Lösung von 1 : 80 erhielten wir einmal Eiterung nach 5 Tagen, einmal Hautnekrose und hämorrhagisch-seröse, mit intensiver rundzelliger Infiltration verbundene Entzündung nach 3 Tagen, in 2 Fällen seröse Entzündung des Subcutangewebes und rundzellige Infiltration desselben, die in einem Falle mikroskopisch festgestellt wurde, indem der Hund nach 10 Tagen

getödtet wurde. Das andere Mal liessen wir den Hund leben, und nicht ganz 20 Tage nach Beginn des Experimentes war äusserlich auch nicht eine Spur der entzündlichen Reaction mehr zu sehen.

Schliesslich erhielten wir unter 6 mit einer Lösung von 1 : 100 gemachten Experimenten 2 mal reine Eiterung, in einem Falle kleine subcutane Abscesse und circumscripte locale Hautnekrose, in 3 Fällen aber seröse Entzündung des Subcutangewebes, verbunden mit rundzelliger Infiltration, die einmal — Dank dem Tode des Hundes — mikroskopisch festgestellt wurde, 2 mal aber sich nach 20 tägiger Beobachtung des Versuchsthieres vollständig verlor.

Die 6 Experimente mit Crotonöl 1 : 5 und 1 : 10 abgerechnet, da keinmal Eiterung dabei erzielt wurde, haben wir auf die übrigen 43 Experimente 26 mal Eiterung, 12 mal Hautnekrose und 5 mal schwache seröse Entzündung und rundzellige Infiltration des Subcutangewebes erhalten. Im Allgemeinen waren also Lösungen von Crotonöl in Olivenöl im Verhältnisse von 1 : 16—1 : 100 in unseren Experimenten im Stande gewesen, Eiterung ohne die geringste Betheiligung von Mikroorganismen hervorzurufen. Und zwar wurden bei unserem experimentellen Vorgehen den Thieren sterilisirte Crotonöllösungen aseptisch eingeführt und hierauf das Resultat des Experimentes, wie bereits erwähnt, durch mikroskopische Untersuchung des erhaltenen Eiters und des ihn umgebenden Gewebes wie auch durch bacteriologische Untersuchung des Eiters controlirt. Da wir nun bei diesen Untersuchungen weder im Eiter noch im Gewebe Mikroorganismen fanden, müssen wir den Antheil von Mikroorganismen dabei für vollständig ausgeschlossen halten. Allein die oben erwähnten Crotonöllösungen in Olivenöl rufen durchaus nicht constant bei Hunden Eiterung hervor; wie ersehen im Gegentheil aus der beigefügten Tabelle, dass diese Lösungen einerseits Entzündungen hervorrufen können, die weit schwächer sind, als die eitrige, ja so schwach, dass sie nach gewisser Zeit von selbst zurückgehen können, andererseits aber so intensive Veränderungen in dem Gewebe, dass dasselbe stückweise ausfällt.

Es ist nicht leicht, die durch Crotonöl im Subcutangewebe bedingten Veränderungen je nach dem Grade derselben kategorisch in bestimmte Gruppen einzutheilen. Wir selbst sind der Ansicht, dass unsere Eintheilung eine sehr relative, so zu sagen nur demonstrative Zwecke im Auge habende ist. Dies vorausgeschickt, sei es uns gestattet, darauf hinzuweisen, dass wir in unseren Experimenten 4 Stufen von Veränderungen beobachteten.

Zu den Veränderungen ersten Grades rechnen wir solche, wie

die in Nr. 41 verzeichneten. Und zwar wurde hier nach Injection von Crotonöl diffuse entzündliche Schwellung beobachtet, die schon nach einigen Tagen abnahm und sich localisirte, und woraus sich eine circumscripte locale Verhärtung oder eine circumscripte Geschwulst entwickelte. Diese Geschwulst, die im Allgemeinen etwa eine Woche nach der Entstehung untersucht wurde, bestand aus leicht serös-imbibirtem, hyperämischen und überall ziemlich intensiv mit Leukocyten infiltrirten Bindegewebe. Um diese Geschwulst herum nahm die Hyperämie und Infiltration des Bindegewebes rasch ab, so dass bereits einen Centimeter oder wenig mehr von der am intensivsten gereizten Stelle das Gewebe sich ganz oder fast normal erwies (Experiment 41 und 49). Liessen wir Hunde mit einer solchen Geschwulst leben, so verschwanden die Irritationserscheinungen und überhaupt die Symptome eines entzündlichen Processes nach weiteren 10—15 Tagen vollständig (Experiment 40, 47 und 48).

Es ist wiederum schwierig, eine kategorische Bezeichnung für die so eben beschriebenen Veränderungen zu finden. Wir glauben aber nicht sehr fehl zu gehen, wenn wir annehmen, wir hätten es mit seröser Entzündung und rundzelliger Infiltration des Subcutanbindegewebes zu thun gehabt. Die entzündliche Reaction auf die Wirkung des Crotonöls war also in diesen 5 Fällen nicht gross. Die hervorgerufene Entzündung zeichnete sich durch die Tendenz zu raschem, spurlosen Zurückgehen aus. — In unseren Experimenten wurde diese Reaction des Gewebes nur durch Crotonölverdünnungen 1 : 80 und 1 : 100 hervorgerufen.

Zu den Veränderungen zweiten Grades wären wir geneigt die Fälle zu rechnen, in denen es nach Crotonölinjectionen bereits zur Eiterung gekommen war, in denen aber der Eiter unter dem Mikroskop fast gar kein Blut enthielt und bei der Untersuchung mit blossem Auge gar nicht blutig gefärbt war. Die mikroskopische Untersuchung des die Abscesswände bildenden Gewebes zeigt in den der Abscesshöhle zunächst liegenden Theilen schon weit intensivere rundzellige Infiltration, erhebliche Erweiterung der Lymphräume und starke Blutüberfüllung der erweiterten Blutgefässe. Die Entzündung nimmt, je weiter man sich von dem Eiterherde entfernt, graduell, aber rasch ab. Infolgedessen erscheint das Gewebe bei der makroskopischen Untersuchung nur in geringer Ausdehnung verdickt, entzündlich geschwollen, hyperämisch und hart. Nur auf Druck entleert sich seröse Flüssigkeit daraus. Blutextravasate fehlen im Gewebe ganz oder fast ganz. Nekrotische Herde sind weder makroskopisch noch mikroskopisch im Gewebe zu finden. Einige Centimeter von der Injections-

stelle entfernt ist das Gewebe bereits normal. Zu dieser Gruppe von Veränderungen würden die in Nr. 34, 37 und 38 von uns beobachteten Alterationen gehören. In diesen Fällen war die Eitermenge auch nicht bedeutend. Wir haben es also in dieser Serie von Experimenten mit Eiterung ohne ausgedehnte Zerstörung des Gewebes, mit Eiterung nicht hämorrhagischen Charakters, zu thun. In unseren Experimenten wurde eine verhältnissmässig so gutartige Eiterung durch Lösungen von einem Theile Crotonöl in 60 (Experiment 34, 37 und 38) oder in 100 Theilen Olivenöl (Experiment Nr. 45) hervorgerufen.

Das Experiment Nr. 44 bildet den dabei erhaltenen Resultaten nach bereits den Uebergang zu der nächstfolgenden Gruppe, zu den Fällen also, in denen ausser Eiterung im Subcutangewebe mehr oder weniger zahlreiche Blutergüsse verschiedener Grösse und nekrotische Herde gefunden wurden. Wir sehen von einer detaillirten Beschreibung dieser Veränderungen ab und verweisen den Leser, was die Einzelheiten anbelangt, auf die Protokolle der Experimente Nr. 7, 11 u. a. Beim Durchblättern dieser Protokolle sehen wir, dass das Subcutangewebe in weitem Umkreise um die Abscesshöhle herum ausserordentlich stark entzündet, intensiv entzündlich geschwollen, glänzend, mit nekrotischen Herden, aus denen sich zuweilen etwas Eiter herauskratzen lässt, und mit Blutergüssen besäet ist. Aus der Schnittfläche derselben fliesst sogar in gewisser Entfernung von dem Abscesse eine blutige Flüssigkeit, die bei mikroskopischer Untersuchung viel rothe und verhältnissmässig wenig farblose Blutkörperchen enthält. Die Subcutangewebsschicht ist 6—10 mal dicker, als in normalem Zustande. Der Eiter selbst ist blutig und enthält, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, verhältnissmässig viel rothe Blutkörperchen. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieses Gewebes constatirt man sogar in grösserer Entfernung von der Abscesshöhle enorme Erweiterung der Lymphräume, sehr ausgesprochene, zuweilen colossale Blutüberfüllung der Blutgefässe, eine grosse Anzahl Blutergüsse, unter denen ziemlich viele bei mittelstarker Vergrösserung fast ein ganzes Gesichtsfeld einnehmen, intensive rundzellige Infiltration des Gewebes, die oft so gross ist, dass bei schwacher Vergrösserung die einzelnen Bestandtheile des Gewebes nicht mehr zu unterscheiden sind, wie auch zahlreiche, sich gar nicht färbende und in gleichem Maasse mit Leukocyten infiltrirte nekrotische Herde. Wir haben es also hier mit Eiterung hämorrhagischen Charakters und mit einer hämorrhagisch-serösen Entzündung wie auch mit einer ausserordentlich intensiven Leukocyteninfiltration des Bindegewebes in grosser Ausdehnung um den Abscess herum zu thun. Die Eitermenge schwankte in Fällen

dieser Art zwischen 20—120 ccm. — Hierher gehören alle Fälle von Eiterung mit Ausnahme der in der vorhergehenden Gruppe genannten. Dass jedoch fast alle einzelnen zu dieser Gruppe gezählten Fälle einander nicht völlig gleich waren, ist sehr begreiflich. Ausser Schwankungen hinsichtlich der Eitermenge wurde bei Beschreibung der einzelnen Fälle noch ein gewisser Unterschied hinsichtlich der hochgradigeren oder geringeren entzündlichen Schwellung des Gewebes, der Verdickung und der Infiltration desselben und besonders hinsichtlich der Menge der darin vorkommenden nekrotischen Herde notirt. Dies sind jedoch Einzelheiten, die bei der Charakteristik dieser Gruppe von Experimenten nur wenig in Betracht kommen. Am wichtigsten ist und bleibt für uns die Thatsache, dass wir es in dieser Versuchsgruppe mit Eiterung und mit sich dazu gesellender sehr starker und ausgebreiteter Entzündung des anstossenden Gewebes zu thun hatten.

Gleichwie die bei allen zur erwähnten Gruppe gehörenden Experimenten im Subcutangewebe beobachteten Veränderungen eine gewisse Gradation aufweisen, gleichwie der Uebergang von Gruppe 1 zu Gruppe 2, von Gruppe 2 zu Gruppe 3 sich ganz allmählich vollzogen hat, so erfolgt auch in anderen Fällen dieser Art stufenweise eine solche Veränderung der makroskopischen und mikroskopischen Bilder, dass wir sie schliesslich nicht mehr zu unserer 3. Gruppe rechnen können.

Wir haben hier Experiment 30 und 46 im Sinn. In diesen beiden Experimenten fand zu gleicher Zeit mit der Bildung kleiner Abscesshöhlen in der Tiefe des Gewebes die Nekrotisirung desselben in ziemlich grosser Ausdehnung ohne rundzellige Infiltration und darauffolgende Auflösung statt. Das nekrotisch gewordene Gewebe war ausgefallen, und wir hatten demnach vor der Section nur eine Hautulceration vor uns. Eine vorsichtige Untersuchung des Subcutangewebes bei der Section zeigte erst, dass ausser der Hautexulceration in ziemlich grosser Entfernung davon kleine Abscesse im Subcutangewebe vorhanden waren. Dass die Entstehung dieser Eiterherde nicht mit der Einwirkung der Parasiten zusammenhängt, die vielleicht infolge der Continuitätsunterbrechung das Gewebe hätten inficiren können, beweist die vollkommene Keimfreiheit des daraus erhaltenen Eiters (s. Sectionsprotokolle). Durch die mikroskopische Untersuchung des Gewebes wird uns die Entstehung derartiger Processe zur Genüge erklärt. Wir fanden nämlich in solchen Fällen im Subcutangewebe zahlreiche nekrotische Herde. Die Mehrzahl derselben war von geringen Dimensionen. Das sie umgebende Gewebe war sehr intensiv mit farblosen Blutkörperchen infiltrirt. Die Infiltration griff auch auf

die nekrotischen Herde selbst über und war in denselben zuweilen sehr gross. Wir erblickten dann zahlreiche Leukocyten; sie bedeckten Gesichtsfelder, deren Grund farblos war und auf denen die einzelnen Bestandtheile des Gewebes zuweilen noch zu unterscheiden waren; manchmal jedoch war die Structur des letzteren bereits verwischt, so dass wir es augenscheinlich mit sehr reichlich infiltrirtem, im Zerfall begriffenem Gewebe zu thun hatten. Der den Geschwürsrand bildende Theil färbte sich unter dem Mikroskop nicht, hatte jedoch seine Structur vollkommen bewahrt. Man gewahrte ziemlich viel leere Blutgefässe darin. Ein Theil derselben, und zwar die dem sich noch färbenden Gewebe am nächsten liegenden Gefässe, enthielt Blut, und ihre Wandungen wie auch ihre nächste Umgebung waren ziemlich intensiv rundzellig infiltrirt.

Auf diese Fälle, die wir zur Uebergangsgruppe gerechnet haben, weil wir es zu gleicher Zeit mit Eiterung und Hautnekrose zu thun hatten, folgt eine Reihe solcher Experimente (Nr. 4, 1, 2, 3, 10, 19), in denen es überhaupt nicht zur Eiterbildung kam, und in denen sich der ganze Process auf eine colossale blutig-seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration der Subcutis und Nekrose der Haut und der Subcutis in grösserer oder geringerer Ausdehnung beschränkte. Dies bildet den vierten Typus der Veränderungen. Bei Experimenten dieser Art ergab die postmortale Untersuchung denselben Befund, wie in den soeben erwähnten Fällen Nr. 30 und 46, mit dem Unterschiede jedoch, dass das Gewebe noch an keiner Stelle flüssigen Eiter enthielt. Der Geschwürsrand bot bei der mikroskopischen Untersuchung dasselbe Bild dar, wie in den beiden oben beschriebenen Fällen, nur war die davon eingenommene Fläche eine weit grössere.

Unter die Fälle dieser Art rechnen wir die 12 Experimente, in denen die Nekrose unter Einwirkung einer Lösung von Crotonöl in Olivenöl 1 : 16—1 : 40 eintrat, wie auch 5 Fälle derselben Art, die durch Lösungen von 1 : 5 und 1 : 10 hervorgerufen wurden.

Alle nach diesem Typus gehenden Fälle zeichnen sich durch vier charakteristische Grundzüge aus: intensive rundzellige Infiltration des Gewebes, ausserordentlich starke Hyperämie desselben mit zahlreichen Blutungen, ungewöhnlich rasch eintretende Nekrose des Gewebes in weitem Umkreise und enorme serös-entzündliche Imbibirung des Gewebes. Die seröse Imbibirung des Gewebes ist so stark, dass man dabei zuweilen vollständig typische Fluctuation erhält. Aus diesem Grunde kann es vorkommen, dass der das Thier Beobachtende auf einen Abscess schliesst und in der Befürchtung, derselbe könne sich

von selbst öffnen und das ganze Experiment misslingen, das Thier tödtet. Bei der Section erweist es sich dann, dass die fluctuirende Geschwulst ihre Existenz der Imbibirung des Gewebes mit blutig-eitriger Flüssigkeit zu verdanken hat. Wir selbst haben diesen Fehler bei Gelegenheit des Experimentes Nr. 5 gemacht, und einer von uns ist früher [15]) wiederholt in diesen Irrthum verfallen, weshalb das Thier vorzeitig getödtet wurde. Da jedoch die Gewebsimbibirung mit serösblutiger Flüssigkeit sehr rasch vor sich geht und die Gewebsnekrose sehr bald eintritt, wird häufiger der entgegengesetzte Fehler begangen. Man lässt nämlich, da keine Fluctuation vorhanden ist, man dieselbe aber demnächst erwarten zu dürfen glaubt, das Thier am Leben. Am nächsten Tage jedoch macht die mittlerweile entstandene Hautexulceration dem Experimente ein unwillkommenes Ende.

Wir sehen also, dass das Crotonöl je nach seinem Concentrationsgrade bei Thieren im Subcutangewebe verschiedene Veränderungen hervorruft. Lösungen wie 1 : 100, 1 : 80 verursachen entweder eine schwache, nach einiger Zeit spurlos vorübergehende Entzündung des Subcutangewebes oder Eiterung. Lösungen 1 : 60 rufen Eiterung, zuweilen bereits hämorrhagischer Natur hervor. Die Lösungen 1 : 40 bis 1 : 16 rufen bald Eiterung hämorrhagischer Natur in stärkerem oder geringerem Grade, bald so heftige Hautentzündung hervor, dass nach 2, höchstens 5 Tagen Nekrose mit hämorrhagisch-seröser Entzündung und intensiver rundzelliger Infiltration in grosser Entfernung von der Injectionsstelle eintritt. Lösungen von Crotonöl 1 : 10 und 1 : 5 verursachten in unseren Experimenten constant Veränderungen letzter Art. Dasselbe Mittel war also, je nach dem Concentrationsgrade der Versuchsflüssigkeit, im Stande, so verschiedene Processe hervorzurufen, wie leichte Entzündung mit rundzelliger Infiltration des Gewebes, sehr heftige Eiterung und Nekrose desselben in weiter Ausdehnung. Dies ist eine vom theoretischen Standpunkte aus ungemein wichtige Thatsache, denn sie beweist, dass zwischen einer leichten serösen Entzündung des Gewebes und der Eiterung, wie auch zwischen letzterem und der Nekrose des Gewebes nur ein quantitativer Unterschied besteht, oder dass die Eiterung keine specifische Reaction des Gewebes auf gewisse gleichfalls specifische Erreger ist, sondern ein Symptom einer quantitativ grösseren Reizung durch eine stärker wirkende Ursache derselben Natur, die bei schwächerer Concentration eine Gewebsentzündung anderer Art hervorruft, bei noch stärkerer aber das Gewebe sofort tödtet.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben mit voller Bestimmt-

heit nachgewiesen, dass die Wirkung der Parasiten auf das Gewebe in sehr hohem Grade von dem Virulenzgrade der den Körper inficirenden Mikroorganismen wie auch von den localen und allgemeinen Bedingungen im inficirten Organismus abhängt. Wir wollen jedoch hier nicht weiter auf diese verwickelten Fragen eingehen, da uns dies zu weit führen würde. Die sich für diese Frage näher Interessirenden verweisen wir auf eine frühere Arbeit.[22]) Hier wollen wir nur erwähnen, dass eine ganze Summe der verschiedenartigsten Bedingungen erforderlich ist, um zu bewirken, dass derselbe Mikroorganismus einmal als Saprophyt auf den Schleimhäuten lebt, ein anderes Mal eine croupöse Entzündung derselben verursacht, in anderen Fällen in einer serösen Höhle serös-fibrinöse Entzündung, in noch anderen Fällen aber in derselben Höhle, in den parenchymatösen Organen oder im Subcutangewebe eitrige Entzündung hervorruft. Zu diesem Resultate konnte man jedoch erst durch eine lange Reihe von Experimenten gelangen, die unter verschiedenen, theilweise von uns abhängenden, theilweise auch nicht von uns abhängigen Bedingungen gemacht wurden; denn der Virulenzgrad der Mikroorganismen hängt nicht immer von uns ab, und deshalb können auch die Resultate der unter anscheinend gleichen Bedingungen ausgeführten Experimente ganz verschieden sein. Allein die Verschiedenheit der Versuchsresultate mit denselben Mikroorganismen ist heute allgemein bekannt. Ganz anders verhält es sich mit chemischen Agentien. Unter denselben unterscheiden wir solche (es sind deren über 100 untersucht worden), die nicht pyogen wirken, und solche (Terpentin, Quecksilber, Calomel, Kreolin, Petroleum, Ol. sabinae und einige andere), die pyogene Eigenschaften besitzen. Seinerzeit[15]) ist in Betreff der pyogen wirkenden chemischen Agentien im Allgemeinen bemerkt worden, dass die Höhe ihrer pyogenen Wirkung von der Quantität der zu dem Experimente verwandten Verbindung oder von der Concentration der zur Verwendung kommenden Lösung abhängt. Dass aber ein Mittel einmal absolut nicht eitererregend wirken, ein anderes Mal aber Eiterung hervorrufen könne, wurde bis jetzt nur vom Höllenstein gesprochen (Grawitz und de Bary[14]), Christmas[23]), Janowski[15]), Steinhaus[17]), Kryński[16]) und Dubler[18])), in Bezug auf den in der Wissenschaft die Ansicht herrscht, dass 5proc. Lösungen desselben pyogen wirken, schwächere aber diese Eigenschaft nicht besitzen. Ueber die mögliche Ursache dieser verschiedenen Wirkung wurde jedoch nicht weiter nachgeforscht. Indess wird diese Thatsache durch die heute allgemein anerkannten Anschauungen über den Mechanismus der Eiterung genügend erklärt. — Was das Crotonöl betrifft, so

hat sich, wie am Anfange bereits erwähnt, seit einigen Jahren die Ansicht eingebürgert, dass es keine pyogenen Eigenschaften besitze. Wie ersichtlich, hing diese irrthümliche Anschauung, welche seinerzeit auch von einem der Verfasser getheilt wurde, damit zusammen, dass man im Allgemeinen nicht versucht hatte, mit diesem Mittel in verschiedener Verdünnung zu experimentiren, da man nicht vermuthete, dieselbe chemische Substanz, die in gewisser Verdünnung so rasch zur Gewebsnekrose führt, könne in anderer Verdünnung auch andere entzündliche Vorgänge, darunter auch die Eiterung, hervorrufen. Und doch ergiebt sich dies direct aus unseren Experimenten. Es erweist sich nämlich, dass, während stärkere Crotonöllösungen das Gewebe sehr rasch nekrotisiren, mittelstarke Lösungen (von 1 : 16 bis 1 : 60) schon Eiterung darin hervorrufen, noch schwächere aber (1 : 80, 1 : 100) Eiterung oder leichte, rasch vorübergehende Entzündung verursachen.

Dass die Resultate nicht bei jeder Lösung ganz gleich sind, darf uns nicht wundern. Wenn wir es auch einerseits mit einem gleichartigen Factor zu thun haben, so sind doch andererseits die Versuchsthiere nie ganz gleich und können es nie sein. Wir haben zwar bei unseren Experimenten der Grösse und Ernährung der Thiere besondere Aufmerksamkeit zugewandt, es ist uns aber nicht gelungen, in dieser Hinsicht bestimmte Daten feststellen zu können. Wir glauben also, dass eine gewisse, auch bei gleichen Factoren wechselnde Disposition des Gewebes und der Gefässe, vielleicht auch der Innervation der letzteren, der Grund ist, weshalb einander scheinbar ähnliche Organismen verschiedenartig auf diese Factoren reagiren. Nur auf diese Weise lässt es sich erklären, weshalb bei den einen Hunden eine Crotonöllösung 1 : 16 Eiterung hervorrief, während bei anderen sogar Lösungen von 1 : 40 in der Hälfte der Fälle Gewebsnekrose verursachten; weshalb die einen Hunde nach Injection einer Lösung von 1 : 100 vollständig genasen, während sich bei den anderen unter denselben Bedingungen grosse Abscesse bildeten; weshalb endlich auch die Quantität des entleerten Eiters bei gleicher Crotonölverdünnung z. B. zwischen 20—60 ccm schwankte (Lösungen von 1 : 60), und weshalb zur Bildung desselben einmal nur 3 Tage, ein anderes Mal 5, 6, sogar 15 Tage erforderlich waren.

Durch die Experimente Leber's[24]) und eine Reihe von Arbeiten Grawitz' hat sich hinsichtlich der Eiterung parasitären Ursprungs die Ansicht gefestigt, sie sei eine quantitativ grössere Reaction auf die Wirkung virulenterer Mikroorganismen, welche sich, wie wir wissen, heute auf die chemische zurückführen lässt. Eine ganze

Reihe neuer Arbeiten über die Eiterung chemischen Ursprungs hat gezeigt, dass eine gewisse Analogie zwischen der Eiterung chemischer und derjeniger parasitärer Natur besteht. Obige Experimente beweisen nun — unserer Ansicht nach — die Analogie auch hinsichtlich des Principes selbst, die Eiterung sei nur ein bestimmter Grad der Reaction des Organismus ebenfalls auf einen gewissen Grad der Irritation seiner Gewebe durch chemische Verbindungen überhaupt, gleichviel ob sie parasitären oder künstlichen Ursprungs seien.

Es erübrigt noch zu zeigen, weshalb sehr starke Crotonöllösungen nicht Eiterung im Subcutangewebe hervorrufen. Die Antwort auf diese Frage ergiebt sich auch aus obigen Experimenten. Ehe wir aber zu derselben übergeben, wollen wir uns die heute herrschenden Anschauungen über den Mechanismus der Eiterentstehung im Allgemeinen vergegenwärtigen. Im Subcutangewebe kann Eiterung (Leber[24]) nur bei Vorhandensein kleinherdiger Nekrose und gradueller Auflösung des nekrotisch gewordenen Gewebes durch die dasselbe infiltrirenden Leukocyten entstehen. Eitererregend kann hier also eine Substanz sein, die die Eigenschaft besitzt, das Gewebe zu nekrotisiren und die Leukocyten anzuziehen, d. h. die sogenannte chemotaktische Eigenschaft. Dass nun das Crotonöl nekrotisirende Eigenschaften besitzt, beweist nur zu gut jedes mit einer etwas stärkeren Lösung ausgeführte Experiment. Die Gewebsnekrose lässt sich alsdann makroskopisch und mikroskopisch constatiren. Dass das Crotonöl auch chemotaktische Eigenschaften besitzt, zeigt uns die ausserordentlich starke, selbst durch schwache Verdünnungen desselben hervorgerufene rundzellige Infiltration des Gewebes. Dafür endlich, dass bei Crotonölwirkung die Auflösung der kleinen nekrotischen Herde im Subcutangewebe durch die dieselben infiltrirenden Leukocyten stattfindet, sprechen die oben erwähnten Bilder, die sich uns bei der mikroskopischen Untersuchung der Experimente Nr. 30 und 46 und in vielen anderen Fällen boten. Dadurch dass mittelstarke Crotonöllösungen Eiterung hervorrufen, findet also der oben angeführte Mechanismus der Eiterentstehung seine Bestätigung.

Aus welchem Grunde kommt es jedoch bei Anwendung starker Crotonöllösungen nicht zur Eiterung? Unserer Ansicht nach ist die Erklärung dieser Thatsache darin zu suchen, dass die Hautnekrose bei Experimenten dieser Art zu rasch und in zu grosser Ausdehnung eintritt. Die Leukocyten infiltriren und lösen den nekrotisch gewordenen Gewebstheil auf, indem sie nach und nach von den anliegenden gesunden Theilen aus eindringen. Die sich uns in Nr. 4, 10 u. a.

bietenden Bilder lieferten den Beweis, dass auch der der entstandenen Hautulceration anliegende nekrotisch gewordene Gewebstheil an der Peripherie schon etwas infiltrirt war. Es liegt kein Grund vor, zu bezweifeln, dass nicht auch der ganze abgestorbene Hautbezirk mit der Zeit infiltrirt und aufgelöst worden wäre, wenn die Haut sich länger erhalten hätte; wissen wir doch, wie ungeheuer grosse Fetzen nekrotisches Gewebe bei Phlegmone allmählich aufgelöst werden und in Eiterung übergehen. Allein von dem Augenblicke an, wo die Hautexulceration sich bildet, wird uns die weitere Beobachtung des Thieres unmöglich gemacht. Dann kommt schon die Infection ins Spiel, der man auch bei fernerer Beobachtung des Thieres die um den Schorf herum entstehende Eiterung zuschreiben müsste. Man darf also eigentlich nicht sagen, dass starke Crotonöllösungen keine Eiterung im Subcutangewebe hervorrufen. Es muss heissen: sie rufen Nekrose und Exulceration der Haut hervor, ehe es zur Eiterung kommt. Denn ehe die Infiltration und allmähliche Auflösung des Schorfes zu Stande kommen kann, wird das Thier den Schorf abgerissen haben, und das Experiment wird unterbrochen werden müssen. Vorausgesetzt, wir könnten auf irgend eine Weise die ganze irritirte Haut sorgfältig bedecken, ohne sie einer Infection auszusetzen, und das mechanische Abreissen der nekrotisch gewordenen Theile verhindern, so könnte das Experiment weitergeführt werden und unsere Behauptung ihre Bestätigung finden. Ist doch das ganze makroskopische und mikroskopische Bild, das wir im Gewebe um die durch Hautnekrose infolge starker Crotonöllösungen entstandene Hautexulceration beobachten, dem ganz analog, welches uns die Wandungen eines infolge schwächerer Lösungen dieser Substanz entstandenen Abscesses gewähren. Ohne Zweifel würden also starke Lösungen, wenn wir sie so tief einführen könnten, dass das durch dieselben nekrotisch werdende Gewebe nicht gleich inficirt würde, ausfiele und eine Exulceration bewirkte, wohl Eiterung hervorrufen können. Diese Eiterung müsste aber dann unserer Ansicht nach ausserordentlich intensiv sein.

Dasselbe dürfte auch für andere stark ätzende und chemotaktische Eigenschaften besitzende Substanzen Geltung haben. Unserem Dafürhalten nach wird es, wenn wir dieselben verdünnen oder, anders gesagt, ihre ätzenden Eigenschaften vermindern, resp. durch dieselben eine langsam vorschreitende Nekrose hervorrufen, so dass das Gewebe nicht stückweise ausfalle, sondern nach und nach zerfalle, möglich sein, durch verschiedene, heute für nekrotisirend geltende Substanzen bei grösserer Verdünnung Eiterung zu erzielen. Es handelt sich hier nicht um eine Bereicherung der Liste der pyogenen

Mittel, sondern es soll nur ein neuer Beweis für die Einheitlichkeit der Ursachen von Eiterung jedes Grades erbracht, es soll immer vielseitiger bewiesen werden, dass in der Reihe der verschiedenen Entzündungen die Eiterung nur ein Glied dieser ganzen Kette bildet, nicht aber eine specifische Reaction des Gewebes ist. Das Beispiel des Crotonöls und theilweise des Höllensteins sollte zu weiteren Forschungen dieser Art anregen.

Ausser der Eigenschaft, Eiterung verschiedenen Grades hervorzurufen, die, wie wir annehmen, das Crotonöl mit den Producten verschiedener Mikroorganismen und mit anderen chemischen Verbindungen theilt, besitzt es noch eine charakteristische Eigenschaft, die vielleicht ihm allein eigen ist und bleiben wird. Während nämlich andere pyogene chemische Agentien, per se angewandt, um den Abscess herum nur Infiltration und verhältnissmässig nicht sehr intensive Hyperämie des Gewebes verursachen, besitzt das Crotonöl die Eigenschaft, Hyperämie, Blutergüsse und entzündliehe Exsudation in sehr hohem Grade hervorzurufen, selbst wenn es in verhältnissmässig grosser Verdünnung gebraucht wird. Haben wir doch gesehen, dass noch Lösungen von 1 : 60 zuweilen zahlreiche blutige Ergüsse, Hyperämie und ausserordentlich starke seröse Imbibirung des irritirten Gewebes verursachen. Stärkere Lösungen rufen dieselben Veränderungen darin in schon weit höherem Grade hervor. Dies ist die Ursache, weshalb man zuweilen schon am Tage nach der Injection an der betreffenden Stelle Fluctuation fühlt. Man muss annehmen, dass das Crotonöl die Wandungen der Blutgefässe im höchsten Grade reizt und eben deshalb in kurzer Zeit so enorme Ernährungsstörungen im Gewebe hervorruft, dass in weitem Umkreise rapide Nekrose desselben eintritt, und dass aus diesem Grunde jede durch Crotonöl hervorgerufene Entzündung, demnach auch die eitrige, so deutlich den Charakter einer hämorrhagischen Entzündung an sich trägt.

Nachdem wir uns von der eitererregenden Wirkung der Crotonöllösungen auf das normale Subcutangewebe bei Hunden überzeugt hatten, sahen wir von der erst geplanten Wiederholung dieser Experimente am Narbengewebe (Grawitz und de Bary) ab. Sie waren unserer Meinung nach jetzt überflüssig, da sie von unserem Gesichtspunkte aus zur Aufklärung nichts beigetragen hätten. Dagegen beschlossen wir, den Effect dieses Mittels noch an Kaninchen zu controliren. Einer von uns und Kryński[16]) hatten sich früher davon überzeugt, dass Terpentin und Quecksilber, von denen alle Autoren behaupteten, dass sie bei Kaninchen im Subcutangewebe keine Eiterung hervorrufen, eitererregend auf das Subcutangewebe

dieser Thiere wirken, aber erst 3—5 Wochen nach der Injection. Wir haben auch damals darauf hingewiesen, dass es unmöglich ist, das Vorhandensein solcher Abscesse durch Palpation des Thieres zu constatiren. Um den Abscess zu finden, muss man 3—5 Wochen nach Beginn des Experimentes dem Thiere die Haut in ziemlich grosser Ausdehnung abziehen; dann findet man gewöhnlich einen den Muskeln aufliegenden flachen, hellen, dickflüssigen Eiter enthaltenden Abscess. Diese Thatsache wurde später durch die zahlreichen Experimente Lemière's[25]) und Dubler's[18]) bestätigt.

Um also festzustellen, ob Crotonöl auch auf Kaninchen eitererregend wirke, stellten wir 6 Experimente dieser Art damit an: 3 mit Lösungen von einem Theil Crotonöl auf 30 Theile Olivenöl (0,5 cm) und 3 mit Lösungen von einem Theil Crotonöl auf 60 Theile Olivenöl (0,5 cm). Alle 6 Experimente ergaben dasselbe Resultat; in allen entstanden 2—3 Tage nach der Injection ungefähr an der Injectionsstelle bald deutliche, bald weniger deutliche flache Geschwülste, die nach einigen Tagen nicht mehr herauszufühlen waren. Zwischen dem 12. und 20. Tage nach der Injection wurden alle Kaninchen getödtet und bei jedem wurde ein den Muskeln aufliegender, flacher, 5 × 6 cm bis 6 × 10 cm grosser, ganz sterilen Eiter enthaltender Abscess gefunden. Die erst 12 Tage alten Abscesse waren noch nicht ganz formirt, so dass eigentlich erst circumscripte starke eitrige Infiltration des Subcutangewebes vorhanden war.

Die sich aus unserer Arbeit ergebenden Endresultate sind also folgende:

1. Crotonöl ruft bei Hunden im Subcutangewebe Entzündung verschiedenen Grades hervor; der Grad der Entzündung hängt dabei von der jedesmaligen Verdünnung desselben ab.

2. Starke Crotonöllösungen (1 Theil auf 5 Theile Olivenöl und 1 : 10) bewirken bei Hunden Hautnekrose mit hämorrhagisch-seröser Entzündung und enormer Infiltration des Subcutangewebes in grossem Umkreise.

3. Eiterung findet bei Anwendung von Crotonöllösungen dieser Stärke aus dem Grunde nicht statt, weil die uns zur Unterbrechung des Experimentes zwingende Hautnekrose eintritt, ehe es zur Eiterung kommen konnte.

4. Einen der Grade der durch Crotonöl allein, ohne Dazuthun der Mikroorganismen, hervorgerufenen Entzündung bildet die Eiterung. Dieselbe kann durch Crotonöllösungen von 1 : 16 — 1 : 100 hervorgebracht werden. Allein diese Lösungen können bei manchen Hunden auch Nekrose der Haut und des Subcutangewebes verursachen.

5. Starke und mittelstarke Crotonöllösungen besitzen die Eigenschaft, der Entzündung des Subcutangewebes bei Hunden einen hämorrhagischen Charakter zu verleihen.

6. Schwache Crotonöllösungen (von 1 : 80 cm) können bei Hunden im Subcutangewebe rasch vorübergehende seröse Entzündung mit circumscripter Infiltration in Gestalt einer grösseren oder kleineren Geschwulst bewirken.

7. Bei Kaninchen rufen Crotonöllösungen 1 : 30 und 1 : 60 gutartige Eiterung hervor, die jedoch verhältnissmässig spät, erst nach etwa 14 Tagen, auftritt..

Warschau, 6. Mai 1894.

Literaturverzeichniss.

1. Ogston, Micrococcus poisoning. Journal of anatomy normal and pathologic. T. XVI–XVII. 1882. — 2. Gussenbauer, Septämie, Pyämie und Pyoseptämie. Deutsche Chirurgie. 1882. Stuttgart. — 3. Councilmann, Zur Aetiologie der Eiterung. Virchow's Archiv. Bd. XCII. 1883. — 4. Passet, Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885. — 5. Strauss, Du rôle des microorganismes dans la production de la suppuration. Bull. de la soc. de biol. 1883. p. 851. — 6. Klemperer, Beziehung der Mikroorganismen zur Eiterung. Zeitschrift f. klin. Med. X u. XII. 1885. — 7. Scheuerlen, Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Archiv f. klin. Chir. Bd. XXXII. 1885. — 8. Ruijs, Ueber die Ursachen der Eiterung. Deutsche med. Woch. 1885. Nr. 48. — 9. Brewing, Experimentelle Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen von Eiterung. Inaug.-Diss. Berlin 1886. — 10. Biondi, Contribuzione all'etiologia della suppurazione. La riforma medica. 1886. Nr. 34—36. — 11. Zuckermann, Ueber die Ursachen acuter Eiterung nach den neueren Anschauungen. Chir. Wiestnik. 1887. — 12. Knapp, Fermentation, putrefaction and suppuration. New-York med. Records. 1886. Dec. — 13. Pawlowsky, Beiträge zur Aetiologie und Entstehungsweise der acuten Peritonitis. Centr. f. d. med. Wiss. 1887. Nr. 48 und Virchow's Archiv. Bd. CXVII. S. 469. — 14. Grawitz und de Bary, Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv. Bd. CVIII. 1887. — 15. W. Janowski, Ueber die Ursachen der acuten eitrigen Entzündung. Beiträge zur allg. Path. u. path. An. Bd. VI. 1889. — 16. L. Kryński, Ueber die Ursachen acuter eitriger Entzündungen. Kronika lekarska. 1889. — 17. Steinhaus, Die Ursachen der acuten Eiterungen. Leipzig 1889. S. 184. Veit u. Com. — 18. Dubler, Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Basel 1890. — 19. Kronacher, Die Aetiologie und das Wesen der acuten eitrigen Entzündung. Jena, G. Fischer 1890. — 20. Ullmann, Beiträge zur Lehre von der Osteomyelitis acuta. Wien 1891. — 21. Schtschegolew, Ueber die Ursachen der eitrigen Entzündung. Dissert. Petersburg 1892. — 22. W. Janowski, Die Ursachen der Eiterung vom heutigen Standpunkte aus. Beitr. zur allg. Path. u. path. Anat. Bd. XV. 1894. — 23. Christmas, Recherche expérimentale sur la suppuration. An. de l'inst. Pasteur. 1888. Nr. 8. — 24. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891. — 25. Lemière, De la suppuration. Thèse de Paris. 1891.

IX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

110. Ueber die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz.

Von

Dr. Géza Dieballa.

(Mit 9 Curven.)

Die narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe üben auf das Nervensystem eine lähmende Wirkung aus. — Diese Wirkung betrifft nicht in gleichem Grade das gesammte Nervensystem, sondern einzelne Theile desselben werden vorzugsweise, andere Theile nur in geringerem Maasse angegriffen; zu diesen letzteren gehören auch die motorischen Ganglien des Herzens. In ihrer lähmenden Wirkung auf die Herzganglien zeigen die verschiedenen Narcotica einen grossen Unterschied. Während bei einzelnen diese Wirkung so hervortretend ist, dass ihre praktische Anwendung nur mit Vorsicht geschehen darf, ist sie bei vielen so gering, dass sie kaum in Frage kommt und wir ihre Existenz nur aus Thierexperimenten kennen. Die vorliegenden Untersuchungen verfolgen das Ziel, die graduellen Unterschiede dieser Wirkung verschiedener Narcotica auf das Herz wenigstens annähernd durch Zahlen ausdrücken zu können.

Im lebenden Thiere stösst diese Bestimmung auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten; denn einerseits ist es eine sehr schwierige Aufgabe, das ins Blut aufgenommene Quantum des Narcoticums zu bestimmen, andererseits kann man das Herz nicht freihalten von anderen Einflüssen indirecter Art, welche bei Beurtheilung der directen Wirkung der narkotischen Substanz auf das Herz störend einwirken. Um diese störenden Nebenwirkungen zu vermeiden, müsste man das Herz aus dem Körper vollständig loslösen. Während diese Isolirung des Herzens beim Warmblüter unmöglich ist, behält das aus dem Körper geschnittene Froschherz noch eine Zeit lang seine Lebensfähigkeit bei, kann unter angemessener Behandlung seine Function Stunden lang ohne Störung fortsetzen und ist deshalb zu solchen Versuchen sehr geeignet.

Ich benutzte zu meinen Versuchen den William'schen Apparat und als Nährflüssigkeit die von Albanese[1]) beschriebene isotonische und isoviscose Chlornatrium-Gummilösung.

Meine Versuchsmethode war kurzgefasst folgende:

Als ersten Gegenstand unserer Untersuchung habe ich das Chloroform gewählt und zuerst die stärkste Concentration, welche seine Löslichkeit in Gummilösung erlaubte, angewandt; diese Lösung versetzt das Herz in plötzlichen diastolichen Stillstand. In den folgenden Versuchen habe ich immer weniger concentrirte Lösungen angewandt, bis ich endlich zu einer Lösung gelangte, bei der das Herz schon arbeiten konnte. Zu dieser Grenze gekommen, habe ich die letzte, das Herz noch zum Stillstand führende Concentration als „minimal letale" bezeichnet und nun weitere Experimente angestellt mit immer verdünnteren Lösungen, bis ich endlich zu der Concentration angelangt war, wo die Lösung gar keinen merklichen Einfluss auf das Herz ausübte.

Bei der Anwendung der anderen Narcotica habe ich dieselbe Methode befolgt. Da meinen Hauptzweck die Bestimmung der Wirkungsunterschiede der verschiedenen Narcotica bildete, und zu richtiger Beurtheilung dieser Unterschiede nur die Wirkung der einzelnen Molecüle maassgebend sein kann, indem es sich um molecular wirkende Substanzen handelt[2]), bin ich bei Anfertigung der einzelnen Lösungen nach dem Princip der Molecularäquivalenz vorgegangen. Als Grundmaass haben wir die minimal letale Dosis des Chloroforms gewählt und von den übrigen Substanzen solche Quantitäten angewandt, welche mit den gefundenen Chloroformmengen moleculär-äquivalent waren. Je nach der Wirkung dieser Dosen wurden stärkere oder schwächere Concentrationen genommen, bis endlich die minimal letale und die überhaupt wirksame Gabe erreicht wurde. Dadurch, dass wir bei Anfertigung der einzelnen Lösungen immer das Moleculargewicht zu Grunde legten, haben wir von dem Molecularwerth jeder einzelnen Lösung immer genaue Kenntniss gehabt und sie so mit den Lösungen der anderen Narcotica vergleichen können.

Nachdem das Herz in der Normalgummilösung eine Zeit lang gleichmässig functionirt hatte, habe ich zum Zwecke eines einheitlichen Verfahrens die betreffende Substanzlösung ungefähr 30 Minuten lang durchströmen lassen und diejenige Lösung, welche in dieser Zeit das Herz zum Stillstand gebracht hatte, als letal bezeichnet. Zur Ent-

1) Ueber den Einfluss der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeiten auf die Thätigkeit des Froschherzens. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie 1893.

2) Vgl. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. S. 5. 1888.

scheidung der Nachwirkung des Narcoticums habe ich nach diesem Zeitraum das Herz wieder mit der Normallösung arbeiten lassen. Die angewandten Lösungen wurden möglichst auf Zimmertemperatur gehalten. Zur Beurtheilung der Herzarbeit habe ich die Herzbewegungen mittelst Quecksilbermanometer am Kymographium aufzeichnen lassen und beim Messen der Pulscurven die Pulsfrequenz, die diastolische Druckhöhe, d. h. das arhythmetische Mittel zwischen Diastole und Abscisse, und endlich die Höhe der einzelnen Pulse — die zwei letzten in Quecksilbermillimetern — berechnet.

1. *Chloroform.*

Lösungen von 0,0079 Proc. und weniger üben auf die Herzthätigkeit keinen Einfluss mehr aus.

TABELLE I.

Zeit	Pulsfrequenz in 10 Sec.	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
11 h 25 m	7	16	23	
35 m	7	16	24	
36 m	—	—	—	0,0079 proc. Chloroformlösung.
38 m	7,5	15	24	
45 m	8	14	25	
53 m	8	15	26	
56 m	8	15	27	

0,0158 proc. Lösung bewirkt schon eine merkliche Veränderung, welche sich hauptsächlich im Sinken des diastolischen Druckes, in zeitweiliger Peristaltik und Arhythmie des Herzens kundgiebt. Die Pulsfrequenz kann bei gleichzeitiger Abnahme der Pulshöhe unverändert bleiben, oder sie verringert sich stark, während die Pulshöhe normal bleibt oder sogar die Norm etwas übersteigt. Bei stärker Concentration treten die Abnahme der Pulshöhe und das Sinken des diastolischen Druckes immer mehr hervor.

TABELLE II.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 15 m	7	17	14	
24 m	7	19	16	
28 m	7	18	16	
29 m	—	—	—	0,0316 Proc. Chloroformlösung.
30 m	7	13	12	
37 m	3,5	19	7	
53 m	6	14	12	
54 m	—	—	—	Normalgummilösung.
56 m	7	14	16	
6 h 12 m	7	14	19	

Bei 0,0632 proc. Concentration erreicht schon die Schwäche der Herzaction einen sehr hohen Grad, doch kann das Herz noch weiter functioniren.

Erholung 7 Min. nach Durchströmen d. Normalgummilösung. 28 Min. nach Durchströmen einer 0,06325 proc. Chloroformlösung. Normal, vor Durchströmung d. Chloroformlösung.



Curve 1.

Bei Anwendung einer 0,12 proc. Lösung tritt plötzlicher Abfall der diastolischen Druckhöhe ein, der Puls wird immer kleiner und kleiner, die anfangs etwas beschleunigten Herzcontractionen werden immer seltener, und nach einigen Minuten steht das Herz in der Diastole still.

Tabelle III.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
6 h 15 m	7,5	12	17	
25 m	7	13	17	
31 m	7	13	17	
32 m	—	—	—	0,126 proc. Chloroformlösung.
34 m	5,5	6	9	
42 m	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
46 m	—	—	—	Normalgummilösung.
52 m	5	16	14	

Bei noch stärkeren Concentrationen tritt sofort nach deren Anwendung diastolischer Herzstillstand ein.

Das Vorhergesagte kurz zusammenfassend: ist 0,0079 Proc. die Concentration, bei der die Chloroformwirkung auf das Herz aufhört, während das 16 fache, nämlich 0,126 Proc., die Minimallösung ist, bei der das Herz seine Thätigkeit einstellt. Innerhalb dieser Grenzen übt das Chloroform auf das Herz eine mit dem Grade der Concentration wachsende depressive Wirkung aus, eine Excitation des Herzens haben wir in keinem Stadium der Einwirkung beobachtet.

Die Chloroformwirkung hat auch in den Fällen, wo das 6 fache der minimal letalen Dosis angewandt wurde, gleich nach dem Durch-

strömen der Normalgummilösung aufgehört, und das Herz seine frühere Thätigkeit wieder aufgenommen.

Es ist eine alte Erfahrung, dass das Chloroform auf die Herzthätigkeit lähmend einwirkt, und ohne Zweifel ist ein Theil der in der Chloroformnarkose vorgekommenen Todesfälle durch Herzparalyse verursacht worden; wir brauchen nur auf die von Schmey[1]) erwähnten Fälle zu verweisen. Scheinesson[2]) wies durch Thierexperimente nach, dass auch nach vollständigem Ausschluss des Centralnervensystems das Chloroform auf den musculomotorischen Apparat des Herzens direct schwächend einwirkt, und er führt die in der Casuistik erwähnten Fälle von Herzparalyse in Chloroformnarkose auf diesen Umstand zurück. Weiter ist erwiesen, dass die Gefahr der Herzparalyse im Verhältniss der Concentration der eingeathmeten Chloroformdämpfe zunimmt. Neuerdings ist Cushny[3]) durch zahlreiche Experimente zu demselben Resultate gekommen. Es bleibt kein Zweifel übrig, dass die von den Lungengefässen direct ins Herz gelangte grössere Menge Chloroform eine plötzliche Herzparalyse verursachen kann, und zwar schon zu einer Zeit, wo das in anderen Körpertheilen circulirende Blut noch kein Chloroform enthält. Vor Kurzem hat Pohl[4]) mit Schmiedeberg's Verfahren an narkotisirten Hunden Chloroformbestimmungen im Blute vorgenommen, und aus seinen Versuchen ergiebt sich, dass bei durch Einathmung concentrirter Chloroformdämpfe paralysirten Herzen der Chloroformgehalt des Blutes einen sehr hohen Grad erreichen kann (in einem Falle 0,22 Proc.); als durchschnittlichen Chloroformgehalt im Blute narkotisirten Hunde fand er 0,035 Proc. Wenn wir Pohl's Zahlangaben mit unseren am Froschherzen gewonnenen Resultaten vergleichen, so zeigt sich, dass in der Chloroformeinwirkung auf das Herz zwischen den Herzen der Warmblüter und der Frösche auch quantitativ kein grosser Unterschied besteht. Ziehen wir die rasche paralysirende Einwirkung der die minimalletalen nur wenig übersteigenden Chloroformdosen und die Erfahrung Pohl's, dass das Blut auch weit grössere Chloroformmassen als die letale Dosis rasch aufnehmen kann, in Be-

1) Ueber den Chloroformtod und die Wirkung des Chloroforms auf das Herz. Inaug.-Diss. Berlin 1885.

2) Untersuchungen über den Einfluss des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des thierischen Organismus und den Blutkreislauf. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1868.

3) Ueber Chloroform und Aethernarkose. Zeitschrift f. Biologie. 1891.

4) Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms im thierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. 1891.

tracht, so erklärt sich, wie wichtig es ist, dass beim Chloroformiren nur verdünnte Dämpfe eingeathmet werden, um so die Gefahr der Herzparalyse möglichst zu vermeiden. Es darf unserer Aufmerksamkeit nicht entgehen, dass das einer überstarken Chloroformlösung längere Zeit ausgesetzte Froschherz nach Durchströmen der Normalgummilösung in Kurzem wieder seine frühere Thätigkeit aufnimmt, dass also das Chloroform — wenigstens nach nicht allzu langer Anwendung — keine Nachwirkung zu hinterlassen scheint, während das mittelst Narkose plötzlich paralysirte Herz von Warmblütern nur selten zur Wiederbelebung gebracht werden kann.

Die Ursache dieser Erscheinung ist der schon von Scheinesson erwähnte Umstand, dass bei plötzlichem Stillstehen des Herzens durch Aufhebung der Circulation das chloroformhaltige Blut aus dem Herzen nicht weiter befördert wird.

2. *Bromäthyl.*

Lösungen von 0,115 Proc. und darunter bleiben auf die Herzaction ohne bemerkenswerthen Einfluss.

Tabelle IV.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 21 m	4	16	18	
25 m	4	15	18	
35 m	4	14,5	18,5	
36 m	—	—	—	0,115 proc. Bromäthyllösung.
39 m	4	13,5	18,5	
46 m	4	13,5	19,5	
50 m	4	13	20	
51 m	—	—	—	Normalgummilösung.
56 m	4	15	19	
6 h — m	4	15	20	

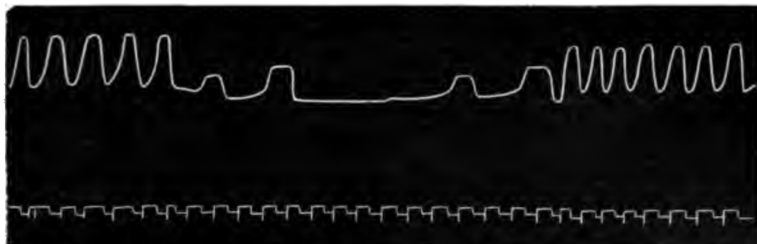
Eine Lösung von 0,175 Proc. ruft schon merkliche Veränderung hervor, die Systole wird weniger vollkommen, zeitweilige Arhythmie tritt ein. Im Verhältniss zur Verstärkung der Concentration zeigt sich die schwächende Wirkung des Bromäthyls immer mehr und mehr, Pulsfrequenz, diastolische Druckhöhe und Pulshöhe nehmen ab, — letztere kann auch normal bleiben, oder wenn das Sinken der diastolischen Druckhöhe und der Pulsfrequenz einen grösseren Grad erreicht hat, sogar das Normale übertreffen; die Herzaction ist unregelmässig, arhythmische Phasen wechseln häufig mit rhythmischen.

TABELLE V.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
6 h 30 m	8	10	19	
35 m	7	14	20	
38 m	7	13	21	
39 m	—	—	—	0,68 proc. Bromäthyllösung.
40 m	3,5	23	9	
41 m	6,5	9	11	
46 m	4	8	9	
7 h 1 m	3,5	7	10	
2 m	—	—	—	Normalgummilösung.
10 m	8	9	28	
12 m	4	21	20	

Bei 1,02 proc. Concentration erreicht schon die Herzschwäche einen hohen Grad, die Herzcontractionen bleiben bisweilen längere Zeit aus, die diastolische Pression ist stark gefallen — doch ist diese Lösung noch nicht im Stande, die Herzaction aufzuheben.

Erholung 5 Min. nach Durchströmen d. Normalgummilösung. 15 Min. nach Durchströmen einer 1,02 proc. Bromäthyllösung. Normal, vor Durchströmung der Bromäthyllösung.



Curve 2.

Nach Anwendung einer 1,4 proc. Lösung tritt plötzlich diastolischer Stillstand ein.

TABELLE VI.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
12 h 31 m	9	12	21	
33 m	9	12	20	
40 m	9	13	21	
41 m	—	—	—	1,39 proc. Bromäthyllösung.
43 m	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
49 m	—	—	—	Normalgummilösung.
57 m	6	8	13	
1 h 10 m	9	6	14	
15 m	9	6	15	

Hieraus ergiebt sich: Eine Concentration von 0,115 Proc. bildet die Grenze, bei der das Bromäthyl keinen Einfluss mehr auf die Herzaction ausübt, während das 12fache, nämlich 1,39 Proc., die schwächste Solution ist, bei welcher das Herz nicht mehr arbeiten kann; innerhalb dieser Grenzen übt das Bromäthyl auf das Herz eine mit der Concentration steigende depressive Wirkung aus. Lässt man nach der Anwendung von Bromäthyl die Normalgummilösung durchströmen so gewinnt das Herz bald seine frühere Thätigkeit wieder.

Die Literatur des Bromäthyls durchblätternd, stossen wir in Betref seiner Wirkung auf das Herz auf ganz entgegengesetzte Meinungen.

Wood [1]) ist durch Thierexperimente zu der Ansicht gelangt, dass das Bromäthyl direct auf das Herz einwirkt, und stellt es in diese Beziehung neben das Chloroform. Nach Fr. W. Silk [2]) übt es depressive Wirkung auf das Herz und sei daher mit Sorgfalt anzuwenden Löher [3]) hat bei seinen Untersuchungen Herzarhythmie und Sinken des Blutdrucks gesehen und hält es für wahrscheinlich, dass das Bromäthyl auf das rechte Herz grösseren Einfluss ausübe und das Herzcoordinationscentrum afficire. Im Gegensatz hierzu ist Abonyi [4] durch zahlreiche Beobachtungen der Ansicht, dass das Bromäthyl bei seiner gewöhnlichen Anwendung, von keinem ernstlich zu nehmenden Einfluss auf das Herz sei. Zu demselben Resultate gelangten Holländer [5]) und Regli [6]). Die Meinungen im Betreff des Froschherzens sind ebenfalls getheilt. Wood beobachtete, wenn er das isolirte Froschherz mit Bromäthyl in Berührung brachte oder es concentrirten Bromäthyldämpfen aussetzte, sofortigen Stillstand desselben während Abonyi, Holländer und Regli keine Veränderung in der Function des den Bromäthyldämpfen ausgesetzten Herzens wahrnahmen. Bei unseren Untersuchungen übte die Bromäthyllösung beim Durchströmen des Herzens eine ausgeprägt lähmende Wirkung, und somit können wir sie für das Herz nicht als indifferent betrachten aber bei Rücksichtnahme auf die hohe Concentration, bei der es erst seine letale Wirkung ausübt (12fache des Chloroforms), müssen wi

1) Philadelph. Med. Times. 1880. April.

2) Bromide of Ethyl as an Anaesthetic. The Practitioner. 1891.

3) Ueber den Einfluss des Bromäthyls auf Athmung und Kreislauf. Inaug. Diss. Berlin 1890.

4) Ueber Narcotica mit besonderer Berücksichtigung des Bromäthyls. Wiener Klinik 1891. Nr. 1.

5) Das Bromäthyl in der zahnärztlichen Praxis. Verhandlungen des X. interna medic. Congress. Berlin 4.—9. Aug. 1890.

6) Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Bromäthyls au Herz und Nieren. Inaug.-Dissert. Bern 1892.

das Bromäthyl unter die Narcotica einreihen, bei denen die herzlähmende Wirkung wenig in den Vordergrund tritt.

3. *Urethan.*

In einer Concentration von 0,849 Proc. übt das Urethan keinen wahrnehmbaren Einfluss aus.

TABELLE VII.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
6 h 53 m	8	18	23	
7 h — m	8	18	23	
7 m	8	16	23	
8 m	—	—	—	0,849 proc. Urethanlösung.
12 m	8,5	16	23	
20 m	8,5	16	22	
25 m	8,5	16	23	

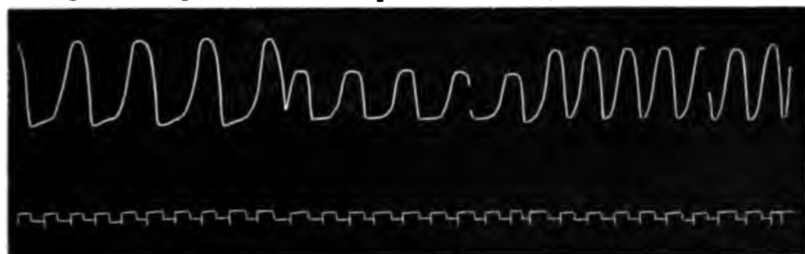
Mit der Concentration bis 1,12 Proc. aufsteigend, zeigt sich schon eine Abnahme der Herzaction, welche, allmählich stärker werdend, in 30 Minuten einen ziemlich hohen Grad erreicht.

TABELLE VIII.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
7 h 12 m	8,5	16	24	
25 m	8,5	16	24	
27 m	—	—	—	1,12 proc. Urethanlösung.
29 m	8	14	23	
40 m	9	10	22	
51 m	8	11	22	
8 h — m	7	8	20	

Bei 1,68 proc. Lösung tritt die depressive Wirkung noch auffälliger hervor und äussert sich hauptsächlich in einer starken Abnahme der Pulshöhe.

Erholung 16 Min. nach Durchströmen d. Normalgummilösung. 29 Min. nach Durchströmen einer 1,68 proc. Urethanlösung. Normal, vor der Vergiftung.



Curve 3.

Bei Anwendung einer 2,24 proc. Lösung tritt sofort Herzstillstand in der Diastole ein.

Tabelle IX.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 52 m	4	22	10	
5 h 56 m	4	19	10	
6 h — m	4,5	19	10	
2 m	—	—	—	2,24 proc. Urethanlösung.
4 m	—	—	—	Herzstillstand in Diastole.
13 m	—	—	—	Normalgummilösung.
21 m	5,5	23	12	

Dieser Wirkungsunterschied der beiden letztgenannten Lösungen ist so prägnant, dass wir ihn an demselben Herzen mehrmals demonstriren konnten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammengefasst lauten: In 0,84 proc. Lösung hört das Urethan auf das Herz zu wirken auf, während, 2,24 Proc. (ungefähr das 2 1/2 fache der ersteren) die Minimallösung ist, bei der das Herz seine Thätigkeit einstellt.

Die nach dem Urethan angewandte Normalgummilösung ruft sofort wieder die normale Herzthätigkeit hervor.

4. *Aether* (Aethyläther).

In einer Lösung von 0,235 Proc. bleibt der Aether ohne Einfluss auf das Herz.

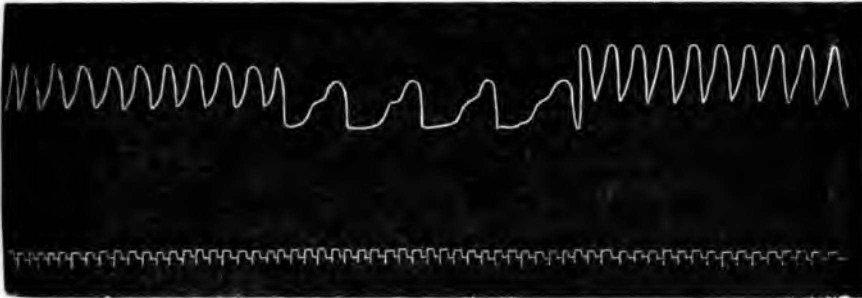
Tabelle X.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
12 h 8 m	6,5	12	26	
18 m	6	12	19	
23 m	6,5	11	19	
24 m	—	—	—	0,235 proc. Aetherlösung.
25 m	6,5	11	18	
32 m	6,5	11	19	
40 m	6,5	10,5	18	

In 0,47 proc. Concentration übt er schon eine deprimirende Wirkung auf die Herzaction aus, welche mit dem Grade der Concentration immer mehr zunimmt; im Anfangsstadium ist meist Sinken der diastolischen Druckhöhe und starke Arhythmie bemerkbar, während die Pulshöhe sich gleich bleibt oder zunimmt, später tritt die Arhythmie mehr in den Hintergrund, und die Pulshöhe wird immer kleiner. Ist

die Concentration bis 1,89 Proc gestiegen, so werden die Herzcontractionen allmählich seltener, und die Pulshöhe zeigt auch eine deutliche Abnahme. Bei Anwendung einer 2,84proc. Lösung sinkt die Pulsfrequenz rasch, und nach einigen Minuten steht das Herz in der Diastole still.

Erholung 2 Minut. nach Durchströmen der Normalgummilösung. — 28 Min. nach Durchströmen einer 1,89proc. Aetherlösung. — Normal, vor der Vergiftung.



Curve 4.

Diese Ergebnisse sind, kurz zusammengefasst: Bei 0,235proc. Lösung scheint die Aetherwirkung auf das Herz aufzuhören, und bei 2,84proc., d. h. 12facher Concentration beginnt das Herz seine Thätigkeit einzustellen; innerhalb dieser Grenzen haben wir nur eine depressive Wirkung des Aethers gesehen. Die durch Aether zum Stillstand gebrachte Herzthätigkeit wird durch die Normalgummilösung schnell wiederhergestellt.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf einen Umstand aufmerksam machen, der mir bei unseren Untersuchungen, besonders mit Chloroform, Methylendiäthyläther und Aether, öfters vorgekommen ist, dass ich nämlich in gewissen Stadien der Einwirkung des betreffenden Narcoticums, zumal im Anfangsstadium, oft Steigerung der Pulshöhe, seltener der Pulsfrequenz gesehen habe; jedoch kann ich diese Erscheinung um so weniger als verstärkte Herzthätigkeit erklären, weil gleichzeitig die diastolische Druckhöhe eine verhältnissmässig grosse Abnahme zeigte, und so die Gesammtherzleistung in der Zeiteinheit doch vermindert war. Uebrigens tritt diese Erscheinung auch in solchen Stadien hervor, wo die vorhergegangene Abnahme der Herzthätigkeit unzweifelhaft auf Herzschwäche deutete.

5. *Alkohol.*

In 0,144proc. Concentration ruft der Alkohol keine Veränderung der Herzaction hervor.

Tabelle XI.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
3 h 16 m	8	12	15	
25 m	8	12	15	
26 m	—	—	—	0,144 proc. Alkohollösung.
30 m	8	12	14,5	
37 m	8	12	14,5	
45 m	8	12	14	

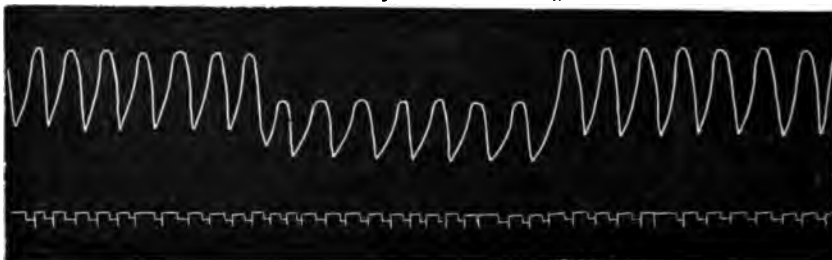
Das Zweifache dieser Lösung bedingt nur eine Abnahme der Pulshöhe, während Pulsfrequenz und diastolische Druckhöhe normal bleiben Auch bei den viel stärkeren Concentrationen offenbart sich die Alkoholwirkung hauptsächlich im Kleinerwerden der Pulshöhe und zeitweiliger Arhythmie des Herzens.

Tabelle XII.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 55 m	9	10	20	
6 h 2 m	9	11,5	20,5	
7 m	8,5	11,5	21	
8 m	—	—	—	0,587 proc. Alkohollösung.
11 m	8,5	10	21,5	
17 m	8	8,5	21,5	
25 m	7	10,5	21	
35 m	8,5	5	20	
36 m	—	—	—	Normalgummilösung.
47 m	4,5	19	20	

Wenn der Grad der Concentration 4,7 Proc. erreicht hat, zeigt sich auch in der diastolischen Druckhöhe eine starke Abnahme, nur in der Pulsfrequenz ist keine erhebliche Verringerung bemerkbar.

Erholung 8 Minut. nach Durchströmen d. Normalgummilösung. 29 Min. nach Durchströmen einer 4,70 proc. Alkohollösung. Normal, vor der Vergiftung.



Curve 5.

Bei Anwendung einer 9,40proc. Lösung tritt in einigen Secunden Herzstillstand ein.

TABELLE XIII.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
3 h 40 m	6	19	19	
3 h 55 m	6,5	16	19	
4 h — m	6,5	17	19	
1 m	—	—	—	9,40proc. Alkohollösung.
3 m	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
5 m	—	—	—	Normalgummilösung.
7 m	5	22	17	
10 m	6,5	15	18	

Diese Resultate, kurz zusammengefasst, sind: Eine Lösung von 0,144 Proc. können wir als die untere Grenze der Alkoholeinwirkung auf das Herz betrachten, 9,40proc. Lösung (64fache der ersteren) aber als minimal letal bezeichnen; dazwischenliegende Concentrationen üben eine Depression der Herzthätigkeit aus, welche bei geringeren Concentrationen erst nach einigen Minuten bemerkbar wird und hauptsächlich im Kleinerwerden der Pulse sich offenbart, während die Pulsfrequenz ziemlich gleichmässig bleibt.

Nach Anwendung der Normalgummilösung schwindet die Wirkung des Alkohols, und in wenigen Minuten hat das Herz seinen früheren Zustand wieder erreicht.

Durch Thierexperimente hat schon Zimmerberg[1]) nachgewiesen, dass der Alkohol direct auf den musculomotorischen Apparat des Herzens lähmend einwirkt, was sich durch Sinken des Blutdrucks offenbart. Dreser[2]) hat Untersuchungen an ausgeschnittenen Froschherzen angestellt und nach kleineren Dosen (0,015 g auf 45 ccm Blut) keine bemerkenswerthe Veränderung in der Herzaction gesehen, fand aber nach grösseren immer nur die lähmende Wirkung des Alkohols. Aus unseren Experimenten möchten wir nur hervorheben, dass wir bei einer überhaupt wirksamen Dosis des Alkohols in jedem Stadium der Einwirkung nur eine schwächende Eigenschaft desselben beobachtet haben, und somit können wir den directen Einfluss des Alko-

1) Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit des Herzens. Inaug.-Dissert. Dorpat 1869.

2) Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. 1888.

hols auf das Herz nur als paralysirend auffassen, welcher sich besonders in der Abnahme der Pulshöhe und diastolischen Pression offenbart.

6. *Methylendiäthyläther* $CH_2(OC_2H_5)_2$.

Wasserhelle Flüssigkeit, bei 18° löslich in 11 Vol. Wasser. Siedepunkt 87—88°; spec. Gewicht bei 0° = 0,8404. Unser Präparat war aus der Fabrik Mercklin u. Lösekam aus Hannover bezogen.

Beim Frosch genügt eine subcutane Injection von 0,15 ccm, um eine 2—2½ stündige vollständige Muskelerschlaffung hervorzurufen; die Herzthätigkeit ist dabei nicht beeinflusst. Beim Kaninchen verursachen 2,5 ccm pro Kilo, mit Wasser gemischt in den Magen eingespritzt, einen 2 stündigen, ziemlich tiefen Schlaf; nach 3,7 ccm pro Kilo tritt 5—6 stündiger, tiefer Schlaf ein. Athmung und Herzaction scheinen unverändert zu bleiben, die Reflexe dauern fort.

In 0,07 proc. Lösung scheint dieser Aether auf die Herzaction ohne bemerkenswerthen Einfluss zu bleiben.

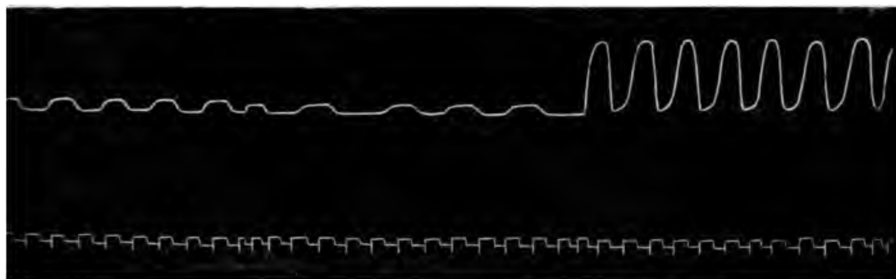
In stärkeren Lösungen wirkt er deprimirend auf das Herz, indem im Anfangsstadium Abnahme der Pulsfrequenz eintritt, während die Pulshöhe normal bleibt oder sich etwas hebt, später wird letztere auch bedeutend kleiner.

Tabelle XIV.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 53 m	8	16	21	
6 h — m	7,5	17	20	
4 m	7	17	20	
5 m	—	—	—	0,147 proc. Methylendiäthylätherlösung.
9 m	4	21	19	
15 m	8,5	11	23	
25 m	8,5	9	22	
31 m	8	8	21	
32 m	—	—	—	Normalgummilösung.
50 m	4,5	10	20	
7 h 7 m	4	16	21	

Mit Steigerung der Concentration nehmen diese Erscheinungen immer zu, Arhythmie und Herzperistaltik werden immer ausgesprochener, und bei einer 0,665 proc. Lösung erreicht die Insufficienz der etwas beschleunigten Herzcontractionen einen hohen Grad.

23 Min. nach Durchströmen der Normalgummilösung. | 21 Min. nach Durchströmen einer 0,665 proc. Methylendiäthylätherlösung. | Normal, vor der Vergiftung.



Curve 6.

Nach Anwendung einer 1,32 proc. Lösung steht das Herz nach einigen Minuten in der Diastole still.

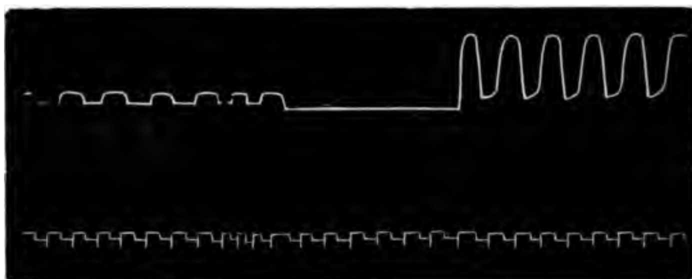
Tabelle XV.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
1 h 15 m	5,5	16	13	
23 m	5,5	16	13	
29 m	6	16	13	
30 m	—	—	—	1,32 proc. Methylendiäthylätherlösung.
33 m	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
37 m	—	—	—	Normalgummilösung.
56 m	—	—	—	Kaum merkliche Herzcontractionen.
2 h 35 m	6	3	11	

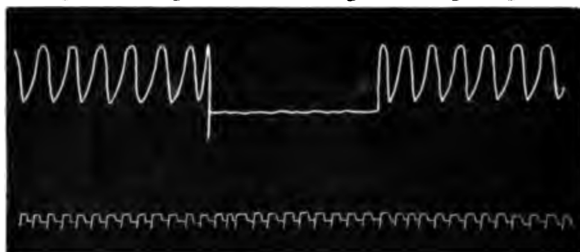
Diese Resulte, kurz zusammengefasst, sind: Von 0,07 proc. Concentration an scheint der Methylendiäthyläther seine deprimirende Wirkung auf das Herz auszuüben, 1,32 proc. Lösung — also ungefähr das 17 fache — ist die Grenze, wo seine letale Wirkung beginnt; innerhalb dieser Grenzen übt der Methylendiäthyläther gemäss seiner Concentration eine deprimirende Wirkung auf die Herzthätigkeit.

Hervorzuheben ist die lange Nachwirkung, welche der Methylendiäthyläther auf das Herz zu hinterlassen scheint. Diese lange Nachwirkung ist um so auffälliger, als der Methylendiäthyläther erst in verhältnissmässig hohen Concentrationen seine herzlähmende Eigenschaft zeigt. Während auch bei Anwendung übergrosser Dosen des 12 mal stärkeren Chloroforms die frühere Thätigkeit des Herzens mit der Normalgummilösung bald wiederhergestellt wird, zeigt das durch Methylendiäthyläther in diastolischen Stillstand gebrachte Herz noch nach langem Durchströmen der Normalgummilösung eine kaum

merkliche Action, und auch die durch schwächere Lösungen herabgesetzte Herzfunction ist kaum wiederherzustellen.



Curve 7.



Curve 8.

Somit scheint der Methylendiäthyläther sich unter die Substanzen einzureihen, welche auch nach kürzerer Anwendung tiefgreifende Veränderungen im Herzen wachrufen.

7. *Propyläthyläther* ($C_3H_7 . O . C_2H_5$).

Wasserhelle Flüssigkeit, im Wasser kaum löslich; spec. Gewicht bei 0° = 0,7545; Siedepunkt = 63,6°.

Nach v. Ley's[1]) Versuchen an Kaninchen erzeugt Inhaliren des Propyläthyläthers Schlaf, wobei Herz und Athmung nicht wesentlich

1) Beiträge zur pharmakologischen Kenntniss der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe. Inaug.-Dissert. Strassburg 1889.

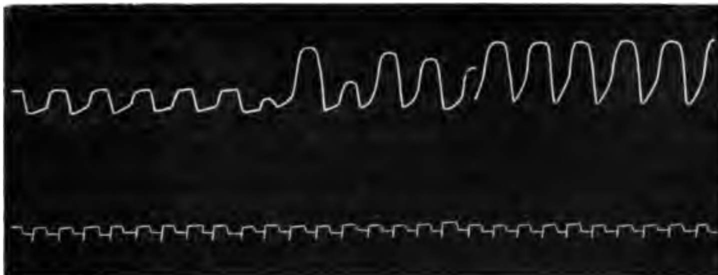
ılterirt werden; auch nach längerer Einathmung treten keine besonleren Nebenerscheinungen ein.

Wegen eingetretener Hindernisse waren wir nicht im Stande, die Virkung des Propyläthyläthers auf das Froschherz genau bis zur miniıalen Grenze zu verfolgen, jedoch können wir mit ziemlicher Sichereit sagen, dass eine 0,023 proc. Lösung keinen bemerkenswerthen influss auf die Herzaction ausübt. Nach einer 0,186 proc. Lösung t seine deprimirende Wirkung im Sinken der Pulshöhe bemerkbar; ei 0,279 proc. Concentration tritt zuweilen Arhythmie hinzu, und das inken der Pulshöhe wird noch ausgeprägter.

TABELLE XVI.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
5 h 20 m	5	18	14	
30 m	5,5	18	15	
35 m	5	18	15	
36 m	—	—	—	0,186 proc. Propyläthylätherlösung.
37 m	5,5	17	17	
40 m	5	16	17	
45 m	5,5	14	17	
55 m	5,5	11	17	
6 h 5 m	5,5	9	18	

Nach 23 Minuten. 2. Min. nach Durchströmen einer 0,279 proc. Propyläthylätherlösung. Normal, vor der Vergiftung.



Curve 9.

Erreicht der Grad der Concentration 0,558 Proc., so nehmen e Pulsfrequenz, diastolische Pression und Pulshöhe rasch ab, allählich werden die Herzcontractionen immer seltener, und nach ner Zeit von etwa 10—20 Minuten steht das Herz in der Diaole still.

Tabelle XVII.

Zeit	Puls-frequenz	Pulshöhe	Diastol. Druck	Bemerkungen
7 h 45 m	7	19	14	
53 m	7	20	14	
56 m	6,5	21	15	
56 m	—	—	—	0,558 proc. Propyläthylätherlösung.
58 m	3	17	13	
8 h — m	3,5	11	13	
2 m	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
8 m	—	—	—	Normalgummilösung.
13 m	6,5	11	16	

Aus unseren Versuchen dürfen wir folglich das Resultat ziehen, dass der Propyläthyläther von einer Concentration von 0,186 Proc. an einen ausgeprägt schwächenden Einfluss aufs Herz ausübt, und stärkere Lösungen als 0,558 Proc. die Herzthätigkeit unterdrücken. Nach Durchströmung der Normalgummilösung erfolgt bald Wiederherstellung der früheren Herzthätigkeit.

Im Folgenden haben wir zur Vergleichung der Wirkungsgrade die von uns untersuchten Narcotica in 2 Tabellen zusammengestellt.

Tabelle I. Gaben, welche an der Grenze der Wirksamkeit stehen.

	a) Gehalt in Gramm pro Liter	b) Molecular-gewicht	Anzahl der Gramm Molecüle $\frac{a}{b}$ im Liter	Molecular-verhältniss
Chloroform	0,079	119	0,000669	1
Propyläthyläther	0,232	88	0,00252	4
Methylendiäthyläther	0,70	104	0,00673	10
Bromäthyl	1,15	109	0,0105	16
Alkohol	1,44	46	0,0313	48
Aether	2,35	74	0,0317	48
Urethan	8,49	89	0,0953	144

Tabelle II. Minimale Gaben, bei welchen das Herz zu arbeiten aufhört.

Chloroform	1,26	119	0,0106	1
Propyläthyläther	5,58	88	0,063	6
Bromäthyl	13,92	109	0,127	12
Methylendiäthyläther	13,32	104	0,128	12
Urethan	22,4	89	0,251	24
Aether	28,44	74	0,384	36
Alkohol	94,08	46	2,045	192

Wenn wir die Resultate unserer Versuche kurz in Erwägung nehmen, so ergiebt sich, dass die untersuchten Narcotica, was ihre Wirkung auf das Froschherz anbelangt, keine wesentliche quali-

tative Differenz zeigen. Nur in Bezug auf die Nachwirkung des Methylendiäthyläthers macht sich ein merklicher Unterschied bemerkbar. Dem Grade der Concentration entsprechend bilden Schwäche der Herzaction, mehr weniger ausgesprochene Arhythmie der Herzbewegungen, bei grösseren Dosen diastolischer Herzstillstand das allgemeine Bild der Einwirkung. Eine verstärkte Herzaction haben wir bei keiner der von uns untersuchten Substanzen beobachtet. Es ist schon erwähnt, dass in gewissen Stadien der Einwirkung, besonders im Anfangsstadium, öfters Steigerung der Pulshöhe oder der Pulsfrequenz eintritt, welche ohne Berücksichtigung der gleichzeitig abnehmenden anderen Factoren der Herzthätigkeit als erhöhte Action des Herzens gedeutet werden könnte, denn als Maassstab für letztere kann nur die gesammte Arbeit des Herzens in der Zeiteinheit maassgebend sein. Der einseitigen Berücksichtigung einzelner Factoren der Herzthätigkeit sind die Anschauungen entsprungen, nach welchen Alkohol und Aether verstärkte Herzaction hervorrufen.

Der qualitativen Wirkung gegenüber zeigen die untersuchten Narcotica in quantitativer Beziehung einen grossen Unterschied. An Wirksamkeit übertrifft das Chloroform alle anderen im hohen Grade. Während das Chloroform in einer Lösung von 0,126 Proc. das Herz zum Stillstande bringt, sind von Bromäthyl 12 mal, von Aether 48 mal, von Alkohol 192 mal stärkere moleculare Concentrationen erforderlich, um die gleiche Wirkung hervorzubringen, d. h. ein Chloroformmolecül ist in dieser Beziehung 12 Bromäthyl-, 48 Aether- und 192 Alkoholmolecülen gleichwerthig. Obgleich wir zur Beurtheilung des Wirkungsgrades der untersuchten Substanzen in erster Reihe den Molecularwerth der Minimalletaldosen als maassgebend betrachten, können wir nicht ausser Acht lassen, dass auch noch kleinere Dosen weit unterhalb dieser Grenze auf das Herz einwirken. Wenn wir das Verhältniss zwischen Minimalletaldose und der Grenze der minimalen Wirksamkeit bei den verschiedenen Substanzen vergleichen, so finden wir auch in dieser Beziehung zwischen den untersuchten Narcotica einen grossen Unterschied. Während z. B. das Urethan bei Anwendung etwas schwächerer Concentrationen, als seine Minimalletaldose beträgt, keinen bemerkenswerthen Einfluss mehr aufs Herz ausübt, zeigt der Alkohol auch bei 50—60 mal verdünnteren Lösungen, als seiner Minimalletaldose entsprechen, eine schwächende Wirkung.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffs, sowie der Strychnin- und Brucinpolysulfide bei Fröschen.

Von

Erich Harnack.

(Mit 2 Abbildungen.)

Mein hiesiger College, Prof. Doebner, lenkte meine Aufmerksamkeit auf die Polysulfide des Strychnins und Brucins, deren ersteres von A. W. Hofmann[1]) dargestellt worden ist, während das letztere von E. Schmidt[2]) und neuerdings auf einem anderen Wege von Doebner[3]) selbst hergestellt wurde. Versuche, mit anderen Alkaloiden entsprechende Verbindungen zu erhalten, führten bisher nicht zum Ziele.[3]) Die bezeichneten Verbindungen beanspruchen in chemischer Hinsicht ein nicht geringes Interesse, und zwar liegen augenscheinlich Analogien mit den Ammoniumpolysulfiden vor. Denkt man sich ein Ammoniumpolysulfid:



$$(NH_4)_2S_6 \quad \text{oder:} \quad (NH_3)_2H_2S_6,$$

so ist das Strychninpolysulfid nach der Formel:



$$(\text{Strychnin})_2H_2S_6$$

analog constituirt, nur dass freilich das Strychnin ein Diamin ist.

Die Brucinverbindung besitzt eine ähnliche, aber wahrscheinlich etwas abweichende Zusammensetzung. Es stehen darüber voraussichtlich besondere Mittheilungen Prof. Doebner's bevor.

Die Verbindungen sind krystallisirbar, besonders die des Strychnins schön krystallisirt, hochroth oder orangeroth gefärbt, in Alkohol wie in Wasser völlig unlöslich; durch freie Säuren

1) Hofmann, Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. I. S. 82. (1868). — Bd. X. S. 1087. (1877).

2) Schmidt, Ebenda. Bd. VIII. S. 1268. (1875). — Bd. X. S. 1288. (1877).

3) Nach mündlichen Mittheilungen meines Collegen Prof. Doebner. — Für die mir überaus werthvolle Anregung und die Liberalität, mit welcher mir das Material überlassen wurde, fühle ich mich zum Ausdruck warmen Dankes verpflichtet, den ich an dieser Stelle meinem Freunde und Collegen mit besonderer Freude ausspreche.

werden sie zerlegt. Sie geben stets etwas SH_2 an die Luft ab, daher sich in älteren Präparaten eine gewisse Verunreinigung mit dem Alkaloide selbst findet, die sich indess durch gründliches Auskochen mit Alkohol vollständig beseitigen lässt. Die Brucinverbindung ist von beiden entschieden die leichter zersetzliche. Lässt man sie mit Wasser verrieben frei an der Luft stehen, so verliert sie sehr bald ihren SH_2 und ihre Farbe, und es hinterbleibt die Base, mit Schwefel vermischt. Die Strychninverbindung ist weit beständiger.

Es erschien mir von besonderem Interesse, die pharmakologischen Eigenschaften dieser merkwürdigen Alkaloid- und Schwefelverbindungen etwas näher kennen zu lernen; zwar dass das ganze Molecül als solches mit seiner langen Schwefelkette Wirkungen in toto hervorbringen würde, liess sich bei der völligen Unlöslichkeit der Substanzen in Wasser, Alkohol und fetten Oelen nicht erwarten. Auf die Einführung per os verzichtete ich, weil durch die Magensäure eine rasche Zerlegung der Substanz erfolgen musste; dagegen war es von Interesse, zu prüfen, ob bei subcutaner Beibringung etwa eine allmähliche Dissociation der Verbindungen eintreten und ob dann die Alkaloid- oder die Schwefelwasserstoffwirkung überwiegen würde.

Aus diesem Grunde schien es mir angezeigt, zuvor einige Versuche mit dem Schwefelwasserstoff selbst bei Fröschen anzustellen. Hierbei hatte ich nun das Glück, eine Beobachtung zu machen, die mir in hohem Grade bemerkenswerth erscheint und über die ich bisher keine Angaben in der Literatur gefunden habe. Zwar fehlt es aus der neueren und neuesten Zeit an experimentellen Studien über die Schwefelwasserstoffwirkungen keineswegs, ich brauche in dieser Hinsicht blos auf die Arbeiten von Kaufmann und Rosenthal[1]), Smirnow[2]), Peyrou[3]), Pohl[4]), Stifft[5]), Lehmann[6]), Uschinski[7]) u. A. hinzuweisen, aber nur ein Theil dieser Autoren hat an Fröschen Versuche angestellt. Hauptsächlich finden sich Froschversuche in den Arbeiten von Pohl und von Uschinski, während Kaufmann und Rosenthal schon im Jahre 1865 Versuche mit Schwefelwasserstoff am Froschherzen ausführten.

Pohl brachte Schwefelnatrium den Fröschen subcutan bei und

1) Rosenthal, Archiv von Dubois-Reichert 1865. (Med. Centralbl. 1866. S. 181.)

2) Smirnow, Med. Centralbl. 1884. Nr. 37.

3) Peyrou, Maly's Jahresbericht. Bd. XVI. S. 397.

4) Pohl, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXII. S. 1.

5) Stifft, Die physiolog. u. therap. Wirkung des Schwefelwasserstoffgases Berlin 1886.

6) Lehmann, Archiv f. Hygiene. Bd. XIV. S. 135. (1892).

7) Uschinski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVII. S. 220. (1893).

beobachtete dabei rasch fortschreitende Lähmung, verbunden mit fibrillären Zuckungen; Herzlähmung wurde schon durch Mengen von 0,01 hervorgerufen. — Aehnliches hat Lewin[1]) bei Anwendung des Schlippe'schen Salzes beobachtet.

Uschinski brachte Frösche unter einer Glocke in die Nähe von Schwefelwasserstoffwasser: bei kurzdauernder Einwirkung war die Wirkung schwach, und die Thiere erholten sich bald wieder; bei länger dauernder Einwirkung trat hauptsächlich Lähmung ein.

Meine Beobachtung geht nun, kurz gefasst, dahin, dass es gelingt, bei Fröschen durch einmalige Einathmung von Schwefelwasserstoff einen Tetanus höchsten Grades zu erzeugen, der unausgesetzt bis zu 14 Tagen anzudauern vermag. In anderen Fällen konnte ich sogar nach einmaliger Zufuhr des Gases **monatelange** schwere Krankheitszustände des Frosches beobachten, die aus Lähmung und Krämpfen in eigenthümlicher Weise combinirt waren!

Ich muss offen gestehen, dass ich etwas Derartiges nicht für möglich gehalten hätte, und dass diese Beobachtung auch meine bisherigen Vorstellungen über Ermüdbarkeit nervöser Organe wesentlich geändert hat.

Allerdings gelingt es nicht in allen Fällen, einen so langdauernden Vergiftungszustand des Thieres zu erzeugen: nachdem ich einen Fall exquisitester Art, einen 14 tägigen Dauertetanus, an einem Winterfrosche beobachtet, glückte es mir später an Sommerfröschen nicht wieder, ein Thier in jenen Zustand zu versetzen; nachdem ich jedoch einen Sommerfrosch gründlich abgekühlt, ehe ich ihn zum Versuche benutzte, erhielt ich wieder ein ganz erstaunliches Resultat.

Diese Verhältnisse erklären es wohl auch, weshalb jene Thatsachen früheren Beobachtern entgangen sind: Sommerfrösche verfallen zu rasch der Lähmung und sterben, und auch bei Winterfröschen geht dem Tetanus erst die Lähmung voraus, so dass man eben die gelähmten Frösche vorsichtig aufheben muss. Ich will übrigens nicht behaupten, dass man den Dauertetanus durch SH_2 nicht auch einmal an einem Sommerfrosch hervorrufen könnte. Es kommt für das Ergebniss auch auf die richtige Abstufung der Wirkung an, und das ist vielfach Sache des Glückes. Eine Bestimmung der Mengen, die der Frosch einathmet, ist doch kaum möglich; ich habe mich vorläufig wenigstens darauf nicht eingelassen.

---

1) Lewin, Virchow's Archiv. Bd. LXXIV. S. 220.

Die Versuchsanordnung war die denkbar einfachste: eine Winteresculenta wurde in ein cylindrisches, nicht zu enges Glas gebracht, das mit einer Platte verschlossen wurde bis auf eine Oeffnung, durch welche das gläserne Gasleitungsrohr bis zum Boden des Gefässes führte. Ein rascher Strom gewaschenen Schwefelwasserstoffgases verdrängte wohl ziemlich vollständig die Luft des kleinen Raumes; schnell wurde die Röhre entfernt und das Glas ganz bedeckt. Das Thier blieb nun meist wenige Minuten in dem Raume, bis nach einigen krampfhaften Streckungen sich lähmungsartige Erscheinungen einstellten und die Rückenlage ertragen wurde. Dabei zeigte sich stets auch stark vermehrte Hautsecretion. Nunmehr wurde das Thier rasch an frische Luft gebracht und mit frischem Wasser benetzt; es lag nun zunächst in einem anscheinend completen Lähmungszustande. Schon am folgenden Tage machte sich indess neben der (hauptsächlich wohl das Gehirn betreffenden) Lähmung ein beginnender Reflexkrampf geltend, der sich bald mehr und mehr steigerte. Von da ab lag das Thier 11 Tage in permanenter, hochgradigster Streckkrampfstellung, wobei indess ausserdem noch der leiseste tactile Reiz, genau wie bei einer Strychninwirkung, den heftigsten Tetanusanfall erzeugte. Es handelte sich also um eine dauernde Combination einer permanenten Streckkrampfstellung höchsten Grades mit der ausgebildetsten Neigung zu reflectorisch zu erzeugenden Tetanusanfällen. Sieht man das Thier tagaus tagein steif wie ein Stück Holz und in höchstmöglicher Längenausdehnung daliegen, so hält man es nicht für möglich, dass dieser andauernde Krampfzustand sich noch anfallsweise steigern soll, und doch geschieht dies regelmässig: der leiseste Reiz, ein Klopfen auf den Tisch oder an den Teller genügt schon, um unfehlbar einen Anfall auszulösen. Das lässt sich zu Stande bringen, so oft man nur will, und dieser Zustand dauert fast zwei Wochen an!

Das Herz arbeitet dabei fortdauernd kräftig, sonst wäre eine so lange Dauer des tetanischen Zustandes undenkbar; ohnehin begreift man nicht, wie Nerven und Muskeln das aushalten. Selbst Athembewegungen finden statt. Einzelne Stellen der Bauchhaut des Frosches sind von vornherein grünlich verfärbt (Bildung von Schwefelmethämoglobin), auch die Schleimhaut der Mundhöhle.

Erst am 13. Tage ging der Zustand allmählich in den Tod über; natürlich war für häufigen Wechsel des Wassers gesorgt worden.

Wie schon bemerkt, waren die Beobachtungen an Sommerfröschen andere: wurde das Thier in dem mit SH_2 gefüllten Cylinder belassen, bis deutliche Lähmungserscheinungen auftraten, dann

abgewaschen und in frische Luft gebracht, so zeigten sich etwa 3 Stunden später Krampfanfälle, besonders auf Reize, die den Lähmungszustand unterbrachen. Das Thier steckte die Hand ins Maul, Haut und Mundschleimhaut waren grünlich verfärbt. Späterhin überwog indess mehr und mehr die Lähmung: nur leichte Reflexkrämpfe, namentlich in den Armen und überhaupt in der Musculatur des Oberkörpers, blieben noch sichtbar.

Liess man einen Frosch noch längere Zeit im Schwefelwasserstoffraume, so war fast nur fortschreitende Lähmung zu beobachten und starke grünlich-bräunliche Verfärbung der Haut. Am folgenden Tage erschien das Thier todt, die Brust violettblau, die Muskelreaction fast erloschen. Beim Oeffnen des Thorax indess zeigte sich, dass das schwarzblau gefärbte Herz noch regelmässig, wenngleich langsam arbeitete.

Wurde eine Esculenta nur ganz kurze Zeit in dem SH_2-Raume belassen, bis die Bewegungen träger zu werden begannen, so trat nur eine schwache Wirkung ein, bei welcher sich indess auch eine Combination von Lähmungszustand, Krampfanfällen, ataktischen Bewegungen und fibrillären Muskelzuckungen erkennen liess. Ein sehr interessantes Resultat ergab sich dagegen bei einer Esculenta (Sommerfrosch), die zuvor einige Tage im Eisschranke abgekühlt worden war. Sie wurde dann zuvörderst ganz kurze Zeit im SH_2-Raume belassen, worauf nur eine schwache Wirkung eintrat. Nach einer zweiten energischeren Inhalation des Gases entwickelte sich anfänglich eine complete Lähmung, und das Thier schien todt; in den nächsten Tagen indess änderte sich allmählich das Bild, und es entwickelte sich folgender Zustand, der dann etwa 10 Tage anhielt. Die willkürlichen Bewegungen waren vollständig gelähmt, ebenso war der Hinterkörper, auch für Reflexe (Querleitung), gänzlich gelähmt, dagegen bestand im Vorderkörper eine grosse Neigung zu reflectorischen Krämpfen, mehr klonischer Art, die durch Reize, selbst von den Zehen her, zu erzeugen waren. Der Augenreflex war sehr empfindlich, der Herzschlag kräftig, die Athmung besonders reflectorisch zu erregen. Ganz allmählich begannen nun fibrilläre Zuckungen, auch hauptsächlich reflectorisch erfolgend, die sich etwa vom 10. Tage an langsam auch auf den vorher total bewegungslosen Hinterkörper ausdehnten. Vom 13.—14. Tage an hatten sich diese Zuckungen nun über den ganzen Körper ausgebreitet, traten indess auch fast nur auf Reiz ein. Der Zustand war demnach jetzt ein sehr eigenartiger: während die willkürlichen Bewegungen vollständig aufgehoben waren, riefen leise tactile Reize sofort und nachdauernd ein Spielen aller Mus-

keln hervor, gleichsam einen Tremor, und Krämpfe mehr klonischer Art, die anfangs auf den Vorderkörper beschränkt waren, im Laufe der Wochen indess sich auch auf die Hinterbeine ausdehnten. Das Herz schlug immerfort kräftig. Dieser Zustand hielt nun weitere Wochen an, und in dem Moment, wo ich dies schreibe, lebt das Thier noch immer im gleichen Zustande. Unterdessen ist der eine N. ischiadicus in möglichster Höhe durchschnitten worden, und das entsprechende Bein regungslos geworden. Die Muskeln dieses Beines sind (da das Thier im Wasser liegt) ödematös geschwellt, haben aber ihre directe Erregbarkeit noch erhalten. Lässt man das Thier ganz in Ruhe, so liegt es total gelähmt bewegungslos, doch ist das Auge offen und der Blick lebendig. Die leiseste Erschütterung durch Vorübergehen erzeugt bereits fibrilläre Zuckungen, Abnehmen der Glocke und Berühren des Thieres sofort Spielen aller Muskeln und klonische, in dem intacten Hinterbeine mehr tonische Krampfanfälle. Der Herzschlag ist kräftig, so schnell wie bei einem normalen Frosche. Der ganze Zustand dauert nun bald 6 Wochen lang an!

Ausdrücklich bemerke ich noch, dass während der ganzen Zeit keine weitere Zuführung des giftigen Gases stattfand.

Aus diesen Versuchen lässt sich also entnehmen, dass eine einmalige Vergiftung mit Schwefelwasserstoff bei Winterfröschen einen 14tägigen Tetanus, bei abgekühlten Sommerfröschen (Esculenta) einen monatelangen Krankheitszustand zu erzeugen vermag, bei welchem Lähmung und Erregung (resp. Steigerung der Erregbarkeit) des centralen Nervensystems in eigenthümlicher Weise combinirt sind. Die Lähmung scheint vorherrschend die motorische Sphäre des Gehirns (willkürliche Bewegungen), die Erregung entweder vorzugsweise das Rückenmark oder auch die Medulla oblongata zu betreffen.

Zur Erklärung dieser Wochen lang dauernden Nachwirkung darf man wohl an die Blutveränderung denken. Bei Warmblütern tödtet bekanntlich das Schwefelwasserstoffgas zu rasch durch Wirkungen auf das Nervensystem, so dass bei Lebzeiten keine directe Blutveränderung (Bildung von Schwefelmethämoglobin [1])) zu beobachten ist; bei Fröschen verhält sich das anders, dafür spricht schon die Verfärbung. Die Annahme liegt nahe, dass, wenn das Thier nicht durch übermässige Wirkung rasch getödtet wird, das Blut gleichsam ein Reservoir des Giftes bildet, durch welches dauernd Wirkungen

1) Auch „Sulfhämoglobin“ genannt.

auf das centrale Nervensystem ausgeübt werden, indem sich vielleicht beständig etwas SH_2 entbindet.

Die spektroskopische Untersuchung des vergifteten Fröschen entnommenen Blutes geschah mit Hülfe eines grossen, dem hiesigen Institut gehörigen Apparates mit Doppelprisma, der nicht mit einer beleuchteten geradlinigen Fernrohrscala, sondern mit einer Kreisbogengradeintheilung versehen ist. Die Ablesung geschieht durch Mikrometerschraube, Nonius und feststehende Loupe; die Grade der Hauptscala sind in 12 Theile getheilt, und jeder dieser letzteren kann durch den Nonius noch in 25 Theile zerlegt werden, so dass jeder Theilstrich des Nonius dem Werthe von 1/5 Minute (= 12 Secunden) entspricht. Ich habe indess in diesem Falle auf Angabe von Secunden verzichtet.

Hat man den Frosch in den SH_2-Raum gebracht, so muss man ihn darin schon ziemlich lange Zeit, bis zur völligen Lähmung, belassen, damit das Blut des Thieres eine schmutzigbräunliche Färbung gewinnt und man das Auftreten des bekannten Schwefelmethämoglobinstreifens im Orange (zugleich mit dem Oxyhämoglobinspectrum) deutlich beobachtet (vgl. Fig. 1). Bei schwächerer Wirkung, ehe der Streifen auftritt, bemerkt man nur, dass die Oxyhämoglobinstreifen

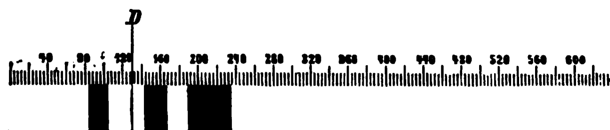


Fig. 1. Froschblut (SH_2-Vergiftung).

ein wenig nach rechts (von der D-Linie ab) verschoben sind. Ueber die relative Lage der Absorptionsstreifen konnte ich Folgendes ermitteln:

Gesammtlänge des Spectrum in dem Apparate = circa 10° der Kreiseintheilung; Grenze des sichtbaren Roth beginnt ziemlich genau bei 0°.

Mitte der D-Linie etwa bei 2° 10′,
Mitte der S-Methämoglobinlinie etwa bei 1° 35′,
also Differenz = circa 35′.
Mitte des linken (schmäleren) Oxyhämoglobinstreifens etwa bei 2° 35′,
also Differenz von der D-Linie = circa 25′.

Dagegen fand ich für das Spectrum des normalen frischen Froschblutes (vgl. Fig. 2):

Mitte des linken Oxyhämoglobinstreifens etwa bei 2° 28',
also Differenz von der D-Linie = circa 18',
demnach die Verschiebung = circa 7'.



Fig. 2. Froschblut (normal).

Die Breite der beiden Oxyhämoglobinstreifen fand ich zu 24' und 40'; die Verschiebung beträgt also im Maximum wenig mehr als 1/4 der Breite des schmäleren Streifens.

Der S-Methämoglobinstreifen ist noch schmäler und meist auch erheblich heller als der letztere. In dem SH_2-haltigen Blute nahm die Intensität des S-Methämoglobinstreifens beim Stehen mehr und mehr ab.

Das Leben der Frösche könnte in dem oben geschilderten Zustande schwerster Erkrankung doch unmöglich so lange erhalten bleiben, liesse sich nicht dabei eine so auffallende Resistenz des Herzens beobachten. Fast scheint es, als ob ein Reiz auf das Herz ausgeübt würde, welches durch Wochen hindurch kräftig und rasch schlägt, während das Thier sich in dem schweren Krankheitszustande befindet. Bemerkenswerther Weise beobachteten schon Kaufmann und Rosenthal (l. c.) am Froschherzen, dass bei der Schwefelwasserstoffwirkung zwar Stillstand eintrat, das Herz aber dann von selbst wieder zu schlagen begann.

Von der Richtigkeit dieser Thatsache habe ich mich zu überzeugen vermocht. Bringt man Frösche mit freigelegtem Herzen in den SH_2-Raum, so treten bald wiederholte, bis zu 1/2 Minute andauernde Herzstillstände ein. Wurde der Frosch vorher atropinisirt, so kam es zu solchen Stillständen nicht, wohl aber wurde die Herzaction bedeutend verlangsamt (von 48 auf 24 pro Minute), und bald trat ein Zustand des Herzens ein, ähnlich dem im ersten Stadium der Digitalinwirkung: Unregelmässigkeit der Diastole, gewissermaassen peristaltische Bewegung. Am folgenden Tage schlugen aber dann die Herzen wieder ungemein kräftig, rasch und regelmässig. Zuletzt wird natürlich auch das Herz bei der SH_2-Wirkung gelähmt, aber die Herzaction dauert noch fort, wenn das Thier schon längst der Lähmung verfallen ist.

Ein eingehendes Studium der SH_2-Wirkungen hat heutzutage ein doppeltes Interesse wegen der Beziehungen des SH_2 zu gewissen krankheitserregenden Bacterien, welche eine Entwicklung von

SH_2 veranlassen. Ich weise in dieser Hinsicht blos auf die ausführlichen Arbeiten von Petri und Maassen [1]) hin, über die Beziehungen des Schweinerothlaufs zur SH_2-Wirkung. Dass das Herz das Ultimum moriens sei, konnten diese Autoren auch bei Warmblütern (Schweinen, Mäusen) constatiren; an Fröschen scheinen sie Versuche nicht angestellt zu haben.

Nach diesen Erfahrungen mit dem Schwefelwasserstoffgase wandte ich mich nun den Polysulfiden des Strychnins und Brucins zu, mit denen mich mein verehrter College, Prof. Doebner, in liberalster Weise versorgt hatte. Die Substanzen wurden sehr fein in der Achatschale verrieben, gehörig mit Alkohol ausgekocht, nachgewaschen, getrocknet und einfach in Wasser suspendirt den Thieren unter die Haut beigebracht. Ich injicirte meist etwa ein oder einige Centigramme. Mein Gedanke dabei war, ob es nicht auch hier gelingen würde, durch Einführung der unlöslichen Substanz in die Lymphsäcke (resp. das Unterhautzellgewebe) gleichsam ein Reservoir zu schaffen, aus welchem sich beständig kleine Mengen von SH_2 entbinden könnten, um auf diese Weise eine dauernde Wirkung zu erzeugen. In der That glückte dies mit dem Strychninpolysulfid vollständig, so dass ein 2—3 Wochen andauernder Tetanus beobachtet wurde. Freilich kann man zweifeln, ob es sich hierbei um eine dauernde Schwefelwasserstoff- oder Strychninvergiftung handelt. Indess scheint Letzteres doch das Wahrscheinlichere, da das Strychnin für den Frosch immerhin giftiger ist, als der Schwefelwasserstoff. Trotzdem ist es in hohem Grade bemerkenswerth, dass es gelingt, durch beide Gifte vollkommen gleiche Zustände beim Frosch zu erzeugen.

Das Strychninpolysulfid ist bei subcutaner Beibringung nur langsam zerlegbar, daher es bei kleineren Mengen viele Stunden, ja selbst einen Tag dauern kann, ehe der Tetanus eintritt. Bei relativ grösseren Mengen (insbesondere bei R. temporaria) sah ich indess die Wirkung auch schon nach 1—2 Stunden eintreten. Von da an liegt das Thier dauernd im Streckkrampf, aber jeder tactile Reiz ruft noch einen Anfall verstärkten Krampfes hervor. Dieser Zustand dauert, wie bemerkt, unverändert 2—3 Wochen an und geht endlich in den Tod über. In einem Falle trat vom 14. Tage ab ein Nach-

1) Vgl. Petri und Maassen, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt. VIII. 1893. S. 318 u. 490. — In der ersten Abhandlung sind auch eingehende spektroskopische Untersuchungen mitgetheilt. — Die Erzeugung „chronischer" SH_2-Vergiftungen an Warmblütern scheint schon Demarquay (Compt. rend. Bd. LX. 1864. p. 727 ff.) gelungen zu sein.

lass des Tetanus und auffallende Erholung des Thieres(!) ein, aber am 18. Tage erfolgte spontan ein erneuter tetanischer Anfall, der in 2 Tagen zum Tode führte. Ich bemerke indess, dass man auch hier um so schönere Resultate erzielt, je kühler die umgebende Temperatur ist: die in dem zweckmässig eingerichteten Froschbehälter meines Institutes überwinterten Thiere ergaben die besten Resultate.

Diese Beobachtungen haben meine Anschauungen über die Ermüdbarkeit der Froschnerven und über gewisse Einzelheiten der Strychninwirkung wesentlich verändern helfen. Wenn man Frösche fast 3 Wochen hindurch in unverändertem Starrkrampf liegen und erst nach dieser Zeit dem Tode verfallen sieht, dann erhält man von dem, was Froschnerven aushalten können, eine eigenthümliche Vorstellung.[1])

Es ist bekanntlich eine alte Streitfrage, ob die an Fröschen bei der Strychninwirkung oft sehr frühzeitig (namentlich bei Esculenta) zu beobachtende Lähmung der motorischen Nervenenden lediglich Folge von Ermüdung, Ueberreizung ist oder auf einer directen curareartigen Wirkung beruht. Schon Johannes Müller[2]) (der sich hierfür zugleich noch auf Stannius[3]) beruft) schildert eigene Beobachtungen, nach denen ein Hinterbein vom Frosche, welches vor der Vergiftung des Thieres (mit Strychnin) so präparirt worden, dass es nur durch den Nerv mit dem Rumpfe zusammenhing, seine Reizbarkeit länger als das andere bewahrte, dem das Gift durch den Kreislauf zugeführt worden war. Die späteren Beobachtungen von Pelikan, Kölliker, Husemann u. A. befestigten indess die Anschauung, dass die Lähmung lediglich Folge der Ueberreizung, Ermüdung sei, und ich habe seinerzeit, zum Theil auf Grund eigener Beobachtungen, die Richtigkeit dieser Ansicht ebenfalls verfochten. Schon die Arbeiten von Bongers[4]) und Poulsson[5]) machten mich indess wieder schwankend, welche Auffassung die richtige wäre, und

1) Dass die Strychninwirkung bei Fröschen sehr protrahirt werden kann, ist allerdings schon beobachtet worden. Pelikan (Beitr. zur gerichtl. Med., Tox. u. Pharmakologie. 1858. S, 161 f.) sah bei Fröschen den Strychnintetanus 14 Tage anhalten, wenn er sie bei niederer Temperatur oder auf Eis aufbewahrte. Diese den Eintritt der Lähmung verhindernde Wirkung der Kälte habe ich bei meinen Versuchen mit dem SH_2, wie mit dem Polysulfid beobachtet. Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass Wundstarrkrampf auch beim Menschen Wochen lang andauern kann.

2) Vgl. J. Müller, Handb. d. Physiologie des Menschen 1844. I. S. 549f.

3) Stannius, Müller's Archiv f. Anat. u. s. w. 1837. S. 223.

4) Bongers, Archiv f. Physiol. 1884. S. 331.

5) Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 22.

jetzt haben mich die oben mitgetheilten Erfahrungen gelehrt, dass man die lähmende Wirkung des Strychnins nicht blos als Ermüdungseffect deuten kann. Die Ermüdbarkeit der Froschnerven ist durchaus nicht gross.

So ganz einfach liegt übrigens die Sache doch nicht: ich habe mich wiederholt davon überzeugt, dass, wenn man den einen Ischiadicus eines Frosches vor der Strychninisirung durchschneidet, die Reizbarkeit der Muskeln dieses Beines (vom Nerven aus) länger anhält, als die des anderen Beines. Es scheint sich demnach die Lähmung der Nervenenden doch rascher zu entwickeln, wenn sie gewissermaassen vom Centralorgan hinabsteigt, als bei unmittelbarer Einwirkung des Giftes auf die peripheren Nervenapparate. Analoge Verhältnisse sind auch bei der Wirkung anderer Gifte beobachtet worden. Dass der Einfluss der Abkühlung nicht den Eintritt des Tetanus, wohl aber den der Lähmung hindert, ist ebenfalls bemerkenswerth. Die Beobachtung von Poulsson, dass die Strychninlähmung nachträglich wieder schwinden und dem Tetanus aufs neue Platz machen kann, ist kein sicherer Beweis gegen die Ermüdungstheorie, auch nicht die Beobachtung, dass die lähmende Wirkung des Strychnins bei Esculenta hochgradiger ist als, bei Temporaria, was beachtenswerth ist, da sonst krampferregende Wirkungen bei Esculenta, lähmende bei Temporaria zu überwiegen pflegen.

Einen indirecten Beweis gegen die Ermüdungstheorie kann man indess aus dem Verhalten des Brucins beim Frosche entnehmen, das doch dem Strychnin sehr nahe steht. Das Brucin wirkt bei Esculenta von vornherein curareartig, während sich bei Temporaria tetanische und lähmende Wirkung combinirt zeigen.[1])

Das Brucinpolysulfid verhält sich genau wie das Brucin selbst: da es weit leichter zerfällt, als das Strychninpolysulfid, so tritt, wenn ein oder einige Centigramm in Wasser suspendirt dem Frosche beigebracht werden, die Wirkung fast ebenso rasch ein, wie nach Injection eines einfachen löslichen Brucinsalzes. Bei beiden Froscharten entwickelt sich bald eine curareartige Wirkung, die bei der Esculenta, mit leisen Andeutungen einer gesteigerten Reflexerregbarkeit verbunden, sich rasch bis zur Erregungslosigkeit der motorischen Nerven steigert und allmählich in den Tod übergeht, bei der Temporaria dagegen im Laufe der folgenden Tage wieder mehr und mehr schwindet und einer krampfhaften Affection Platz macht; allerdings zeigten bei letzterer die Krämpfe keinen eigentlichen tetani-

1) Vgl. Wintzenried, Recherches expér. relat. à l'action physiol. de la brucine. Diss. Genf 1882.

schen Charakter. Es stimmt diese Thatsache mit der von Poulsson in Betreff der Strychninwirkung gemachten Beobachtung überein und zeigt, dass auch Curarewirkung vor dem Krampfe, also in diesem Falle unmöglich durch Ermüdung eintreten kann. Ob die kleine Menge SH_2, welche frei wird, zur Wirkung beiträgt, ist schwer zu sagen, aber kaum wahrscheinlich, da die Wirkung mit der der Base selbst so völlig übereinstimmt.

Die leichtere Zerlegbarkeit des Brucinpolysulfides zeigt sich auch bei Versuchen an Warmblütern: das Strychninpolysulfid (gründlich mit Alkohol ausgekocht!) wirkt bei Kaninchen, zu mehreren Centigrammen unter die Haut gebracht, überhaupt nicht, das Brucinpolysulfid dagegen tödtet je nach der Grösse des Thieres nach 2—4 Tagen. Es ist dies auch eine sehr frappante Thatsache: die Thiere befinden sich Tage lang vollkommen wohl, fressen mit Lust u. s. w., plötzlich tritt Parese ein, leichte Krämpfe folgen, und in kurzer Zeit ist das Thier todt. Auch hier kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkung auf das Alkaloid zurückzuführen ist.

Das Ergebniss der Versuche lässt sich also in folgender Weise zusammenfassen:

1. Die Wirkungen der beiden Polysulfide stimmen bei subcutaner Beibringung im Wesentlichen mit den Wirkungen der darin enthaltenen Alkaloide überein: die des leichter zerlegbaren Brucinpolysulfides, was den Frosch anlangt, fast vollständig, während die viel schwerer zerlegbare Strychninverbindung einen Krampfzustand von mehrwöchentlicher Dauer zu erzeugen vermag.

Die Annahme, dass die secundär lähmende Wirkung des Strychnins beim Frosch (besonders Esculenta) auf einer Ermüdung beruhe, ist nicht mehr haltbar.

Beim Warmblüter wirkt das Polysulfid des Strychnins, zu einigen Centigrammen subcutan beigebracht, gar nicht, das des Brucins nach einigen Tagen.

2. Die Thatsache, dass es gelingt, bei Fröschen durch einmalige Einathmung von Schwefelwasserstoff ebenfalls einen mehrwöchentlichen, ja selbst monatelangen Krampfzustand zu erzeugen, muss als „zufälliges“ Zusammentreffen bezeichnet werden, da bei der Wirkung der Polysulfide Schwefelwasserstoffwirkungen kaum in Betracht kommen.

Zur Erklärung jener so überaus merkwürdigen protrahirten SH_2-Wirkungen darf man wohl in erster Linie an die Veränderungen des Blutes denken.

3. Auf alle jene krampferregenden Wirkungen ist die Tempe-

ratur insofern entschieden von Einfluss, als Abkühlung den Krampfzustand, höhere Temperatur den Eintritt der Lähmung begünstigt.

Zum Schlusse möchte ich darauf hinweisen, dass ein solches in den oben geschilderten Zuständen Wochen lang sich befindendes Thier ein nicht blos in physiologischer, sondern vielleicht auch in anatomischer Hinsicht (für eine mikroskopische Untersuchung des centralen Nervensystems) interessantes Object abgeben dürfte.

Ich hoffe später berichten zu können, bis zu welcher Zeitdauer die Erhaltung des Frosches in jenem Zustande gelingt.

Halle, im Juni 1894.

NACHTRAG.

Der am 6. Mai mit SH_2 vergiftete Frosch, den ich wiederholt im ärztlichen Vereine zu Halle demonstrirt habe, wurde von mir am 16. Juli, da der oben geschilderte Zustand von Lähmung und Krampfneigung noch unverändert anhielt und allem Anscheine nach ebensogut noch weitere Wochen oder Monate anhalten konnte, getödtet, um eine genaue mikroskopische Untersuchung des Centralnervensystems auszuführen, die mein College Prof. Disse freundlichst übernommen hat. Das Thier hatte infolge der monatelangen Rückenlage Decubitus an mehreren Hautstellen. Bei der Section zeigte sich das Thier blutarm, das Herz klein, contrahirt, aber kräftig schlagend. Obwohl das Thier vor der Tödtung secundenlang, wie eine Zimmerfontaine, Wasser ausgespritzt hatte, fand sich die Wasserblase doch taubeneigross ausgedehnt, mit klarstem Wasser gefüllt (das Thier hatte stets auf einem mit Wasser bedeckten Teller unter einer Glocke gelegen). Die Muskeln des Hinterbeines, dessen Ischiadicus 8 Wochen zuvor durchtrennt worden war, zeigten sich auf directe, selbst mechanische Reize (Quetschen) sehr gut erregbar, doch wog der betreffende Gastrocnemius nicht einmal $^3/_4$ von dem des anderen Beines. Die Brustmuskeln, die sich bei den clonischen Krämpfen stets besonders betheiligt hatten, waren deutlich hypertrophirt.

Das verdünnte Blut des Thieres, gesunden Fröschen subcutan beigebracht, rief keine Wirkung hervor.

XI.

Aus der medic. Klinik der Universität Strassburg i. E.

Ueber die Ausscheidung von Aceton, Diacetsäure und β-Oxybuttersäure beim Diabetes mellitus.

Von

Pivatdocent Dr. **W. Weintraud**,
ehemal. Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Curve).

Im Folgenden sollen einige Beobachtungen über die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure mitgetheilt werden, welche gelegenlich anderer Stoffwechseluntersuchungen an einem Diabetiker gemacht wurden. Zweck dieser Untersuchungen, deren Ergebniss an anderer Stelle bereits mitgetheilt ist[1]), war, das Nahrungsbedürfniss des Zuckerkranken festzustellen und über den Umfang seiner Fähigkeit, eingeführtes Nahrungsmaterial zu oxydiren, Aufklärung zu erhalten. Die Ausscheidungsverhältnisse von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure hatten dabei selbstverständlich berücksichtigt werden müssen, da ja die Ausscheidung dieser Substanzen in letzter Linie als eine Oxydationsstörung angesehen werden muss; sie stellen unvollkommene Oxydationsproducte des Kohlenstoffs dar, der im normalen Stoffwechsel zu Kohlensäure verbrannt wird.

Damit soll keineswegs behauptet sein, dass das Auftreten von Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure im Harn des Diabetikers allein durch eine Behinderung der Oxydationsvorgänge verursacht ist. Andere Stoffwechselstörungen, auf die weiter unten zurückzukommen sein wird, werden dafür wohl noch verantwortlich zu machen sein. Jedenfalls aber setzt die Ausscheidung solcher unvoll-

1) Weintraud, Untersuchungen über den Stoffwechsel im Diabetes mellitus und zur diätetischen Therapie der Krankheit. Bibliotheca medica DI. Heft 1. 1893.

ständigen Verbrennungsproducte das Bestehen einer Oxydationsstörung beim Diabetiker voraus, da der gesunde Organismus diese Substanzen leicht und vollständig zu Kohlensäure verbrennt.[1])

Im Thierexperiment findet diese Anschauung eine Stütze. Ein mit Kohlenoxyd vergifteter Hund vermag subcutan eingespritztes oxybuttersaures Natron nicht, wie ein normales Thier, zu Kohlensäure zu verbrennen und scheidet es zum Theil unverändert, zum Theil unvollständig oxydirt, als Diacetsäune und Aceton wieder aus.[2]) Der Sauerstoffmangel der Gewebe hemmt die vollständige Oxydation.

In gleicher Weise tritt auf Darreichung von Oxybuttersäure beim diabetischen Hund nach Pankreasexstirpation Aceton und Acetessigsäure neben unzersetzter β-Oxybuttersäure in den Harn über (Minkowski[3])). Nicht der Sauerstoffmangel der Gewebe, sondern die Unfähigkeit, den aufgenommenen Sauerstoff zur Oxydation dieser Substanzen zu verwenden, wird hier zur Ursache ihrer Ausscheidung.

Sauerstoffmangel hat weder beim experimentellen, noch beim menschlichen Diabetes statt. Gaswechseluntersuchungen am diabetischen Menschen und Hunde haben uns gelehrt[4]), dass der Organismus im Diabetes reichlich die Sauerstoffmengen aufzunehmen im Stande ist, deren er zur Verbrennung des eingeführten Nahrungsmaterials bedarf, sofern nur die Nahrungszufuhr in für ihn verwerthbaren Stoffen stattgefunden hat. Dass nach Verabreichung von Kohlehydraten beim Diabetiker die aufgenommene Sauerstoffmenge und die producirte Kohlensäuremenge dem eingeführten Nahrungsmaterial nicht entspricht, beruht nicht auf dem Unvermögen, den zur Oxydation nöthigen Sauerstoff aufzunehmen, sondern auf der dem Diabetiker eigenthümlichen Unfähigkeit, ihn zur Oxydation von Kohlehydraten zu verwenden. Durch Darreichung von Fett ist auch beim schweren Diabetiker, ganz ebenso wie beim Gesunden, eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme zu erzielen, die genau der gereichten Fettmenge entspricht, selbst wenn durch grosse Fettgaben hohe Anforderungen an die Sauerstoffaufnahme gestellt werden.

Eine ganz einseitige, von den Nahrungsstoffen auf die Kohlehydrate beschränkte Oxydationsstörung, deren Ursache noch ganz

---

1) Frerichs, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. VI. S. 1. — v. Jacksh, Ueber Acetonurie und Diaceturie 1885. — Albertoni, Archiv f. exp. Path. Bd. XVIII. S. 230 sah bei grossen Dosen im Gegensatz zu Frerichs Uebergang in den Harn.

2) Araki, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XVIII. S. 11.

3) Archiv f. exp. Pathologie. Bd. XXXI. S. 98.

4) E. Laves und Weintraud, Untersuchungen über den Gaswechsel im Diabetes. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XIX. Heft 6.

unbekannt ist, bedingt die Glykosurie im Diabetes. Vielleicht darf man annehmen, dass in schweren Fällen eine weitere, die Verbrennung von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure betreffende Oxydationsstörung sich hinzugesellt und die Ausscheidung dieser Substanzen zur Folge hat. Eine allgemeine Oxydationsstörung, wie beim Sauerstoffmangel der mit Kohlenoxyd vergifteten Thiere, besteht aber selbst bei den schwersten Diabetikern nicht.

Ist die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure geknüpft an eine, wenn auch einseitige Oxydationsstörung, so bleibt noch die Frage: Welcher Stoffwechselstörung verdanken denn diese Substanzen ihre Entstehung im Organismus? Ist ihre Bildung überhaupt durch eine Störung des Stoffwechsels bedingt?

Man könnte sich ja denken, dass Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure intermediäre Producte des normalen Stoffwechsels seien, dass sie beim physiologischen Abbau eines der Nahrungsmolecüle dauernd entständen und nur deshalb beim Gesunden nicht zur Ausscheidung gelangten, weil ihre Oxydation zu Kohlensäure prompt statt hat. Manche Gründe lassen sich, wie wir sehen werden, für eine solche Anschauung anführen, nach der in der That das Hinzutreten einer Oxydationsstörung die alleinige Ursache für das Erscheinen der genannten Substanzen im Urin wäre.

Eine andere Anschauung geht dahin, dass beim schweren Diabetes und den anderen pathologischen Zuständen, die mit Acetonurie und Diaceturie einhergehen, eine qualitative Veränderung des Stoffwechsels eintritt, dass der Abbau der Nahrungsmolecüle in pathologischen Bahnen sich abspielt und dabei die betreffenden Substanzen entstehen, deren unveränderte Ausscheidung im Urin alsdann auch in dem Maasse statt hat, als ihre Oxydation gleichzeitig behindert ist.

Bei unserem beschränkten Einblick in intermediäre Stoffwechselvorgänge ist es zur Zeit noch unmöglich, zu entscheiden, welcher der beiden Vorgänge realisirt ist. Wir müssen uns darauf beschränken, durch Beobachtung der Ausscheidungsverhältnisse bei physiologischer und pathologischer Acetonurie festzustellen, unter welchen Bedingungen die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure eintritt, und welches die Quelle dieser Substanzen im Organismus sein kann.

Die Anschauung, dass aus den Kohlehydraten der Nahrung, durch abnorme Zersetzung derselben im Darmkanal, das Aceton entstehe[1]), musste längst als irrig aufgegeben werden. Ihr widerspricht

1) Petters, Prager Vierteljahrsschr. Bd. XIV. S. 81. — Kaulich, Ebenda. Bd. XVII. S. 58. — Markownikoff, Annalen für Chemie. 182. S. 362.

die Thatsache, dass beim gesunden Menschen gerade bei Inscenirung reiner Fleischdiät eine physiologische Acetonurie auftritt [1]) und beim Diabetiker Einschränkung der Kohlehydrate in der Kost die bestehende Acetonurie verstärkt.[2])

Dagegen konnte der Eintritt der physiologischen Acetonurie gerade nach Ausschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung und das vermehrte Auftreten von Aceton und Diacetsäure beim Diabetiker nach Beschränkung der Kohlehydrate auf die Möglichkeit hinweisen (Ephraim l. c.), dass eine abnorme Zersetzung der Kohlehydrate des Körpers bei Mangel an Nahrungskohlehydraten eintritt, und dass dieser Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure ihren Ursprung verdanken.

Endlich haben die mehrfachen Beziehungen, welche zwischen dem Eiweissstoffwechsel und der Ausscheidung der genannten Substanzen hervortreten, mit grosser Wahrscheinlichkeit ergeben, dass das Eiweiss die Quelle derselben sei. Die Anschauung, dass aus dem Eiweiss, und zwar aus dem N-freien Theil des Eiweissmolecüls nach Abspaltung des Stickstoffs zur Harnstoffbildung, Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure entstehen, — sei es beim physiologischen Abbau desselben als normale Zwischenproducte, sei es als Folge eines krankhaften Zerfalls, — ist in den neueren Arbeiten fast allgemein acceptirt.[3])

Für die Annahme Rosenfeld's (l. c), dass im Magendarmkanal infolge intestinaler Störungen aus Pepton Aceton entstehe, sind meines Wissens weitere Anhaltspunkte nicht gewonnen werden.

Die Frage, ob das Aceton den Kohlehydraten des Körpers oder dem stickstofffreien Theil des Eiweisses entstammt, braucht nicht getrennt behandelt zu werden, da die ersteren bei kohlehydratfreier Kost ja zweifellos aus dem Eiweiss sich regeneriren. Dagegen ist eine Erörterung der Bedingungen, unter welchen aus dem Eiweiss Aceton und Oxybuttersäure entstehen, d. h. derjenigen Störungen des Eiweissstoffwechsels, welche Acetonurie veranlassen, wohl am Platze.

Zwei Momente sind da von den verschiedenen Autoren als die maassgebenden Factoren bezeichnet worden: 1. der gesteigerte Ei-

---

1) Rosenfeld, Beitr. z. Path. u. Ther. d. Diabetes. Diss. Breslau 1885. — Ephraim, Ueber phys. Acetonurie. Diss. Breslau 1885.

2) Jaenicke, Beitr. zur sogenannten Acetonurie bei Diabetes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXX. — Ebstein, Ebenda. Bd. XXX.

3) v. Jaksch (l. c.). — v. Engel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XX. S. 520. — v. Noorden, Lehrbuch d. Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

weissumsatz (die abnorm grosse Zersetzung von Nahrungseiweiss bei reichlicher Fleischnahrung) (v. Engel u. A.); 2. der Zerfall von Organeiweiss (v. Noorden). Beide sind gewiss vielfach mit Acetonurie, Diaceturie und Ausscheidung von Oxybuttersäure verbunden, doch ist der Beweis für den ursächlichen Zusammenhang nicht immer zu erbringen.

Abnorm hoher Eiweissumsatz ist namentlich bei Diabetikern oft zu beobachten, die bei Beschränkung der Kohlehydrate überreichliche Fleischmengen geniessen; oft genug besteht trotz der unmässigen Eiweisszufuhr zugleich noch Zerfall von Organeiweiss, weil die Nahrung calorienarm ist. Abschmelzung von Organeiweiss findet sich sodann regelmässig gleichzeitig neben der Acetonurie im Fieber, bei Inanition und bei schweren gastrointestinalen Störungen.

Trotzdem kann weder der Zerfall von Organeiweiss noch abnorm grosse Eiweiszersetzung als das wesentliche Moment für die Bildung und Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure angesehen werden, wenn die innigen Beziehungen, die zwischen pathologischem Organzerfall und der Bildung der genannten Substanzen bestehen, auch anerkannt werden müssen.

Schon Hirschfeld[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei Diabetikern auch ohne sehr reichlichen Fleischconsum Acetonurie zu beobachten ist.

In dem von uns beobachteten Fall wurde dauernd Aceton, Diacetsäure und β-Oxybuttersäure im Urin ausgeschieden, obwohl der Kranke nur ganz mässige, jedenfalls keine abnorm grossen Eiweissmengen (85—100 g) genoss. Durch ausgedehnte Stoffwechseluntersuchungsreihen liess sich hier aber ausserdem der sichere Nachweis liefern, dass während der fortgesetzten Aceton-Diacetsäure- und Oxybuttersäure-Ausscheidung der Kranke in vollständigem Stoffwechsel- und speciell in Stickstoff-Gleichgewicht war, so dass also weder ein gesteigerter Umsatz von Nahrungseiweiss, noch eine Abschmelzung von Körpereinweiss statt hatte.

Da eine ausführliche Mittheilung der Krankengeschichte und der Analysen des Stoffwechsels des betreffenden Falles schon an anderer Stelle erfolgt ist[2]), so beschränke ich mich hier auf die Wiedergabe der Resultate derjenigen Stoffwechselperioden, in welchen auch Bestimmungen des Acetons und der β-Oxybuttersäure gemacht sind.

1) Ueber die Bedeutung der Acetonurie für die Prognose des Diabetes. Deutsche med. Woch. 1843. S. 914.

2) Weintraud, l. c.

Tabelle I.

Datum d. Stoffwechselperiode 1893	Nahrung pro Tag		Stickstoff Bilanz d. Stoffwechselperiode	Zuckerausscheidung in der ganzen Periode	Oxybuttersäure in der ganzen Periode
	Eiweiss	Fett			
1.—5./2.	140 g	146 g	2,1 g N-Ansatz	28 g	14,6 g
5.—9./2.	140 g	146 g	5,2 g N-Verlust	46 g	12,2 g
5.—14./2.	113 g	273 g	6,8 g N-Ansatz	36 g	10,8 g
5.—9./3.	90 g	357 g	4,5 g N-Ansatz	48 g	13,6 g

Der Calorienwerth der Nahrung betrug in der letzten Periode 3979 Cal. pro Tag (66 Cal. pro Kilog. Körpergewicht). Da der Kranke das Fett vorzüglich resorbirte, so bestand also gewiss keine Unterernährung. Dennoch enthielt der Urin reichlich Aceton, Oxybuttersäure und gab dauernd Eisenchloridreaction.

Die Acetonbestimmung ergab am 4. März (wo der Kranke noch 85 g Eiweiss und 236 g Fett erhalten hatte) 2,2 g, am 5. März (nach Zulage von 120 g Fett) 2,43 g Aceton.

Auch nachdem bei fortgesetzter energischer Beschränkung der Diät und nach Einschaltung eines Hungertages der Urin des Kranken dauernd zuckerfrei geworden war, fand sich in demselben nach wie vor Aceton, Diacetsäure und β-Oxybuttersäure (9,7 g in der Periode vom 4.—8. April 1893). Die noch 3 Wochen lang fortgesetzten Stoffwechselanalysen ergaben dabei beständig Stickstoffansatz und Zunahme des Körpergewichtes (im Ganzen ca. 17 Pfund in 6 Monaten).

Bei Wiederaufnahme der Stoffwechseluntersuchungen nach einigen Monaten (vom 13. Juni bis 18. Juli 1893)[1]) war festzustellen, dass der Kranke noch immer mit kohlehydratfreier Kost sein Körpergewicht und Stickstoffgleichgewicht bewahrte, dabei dauernd zuckerfrei war und stets Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure ausschied.

In diesem Zustand war auch bis zum März 1894, als ich meine Beobachtung des Kranken abschliessen musste, eine wesentliche Aenderung nicht eingetreten.

Meines Wissens ist ein ähnlicher Fall von Diabetes noch nicht beschrieben: ein Kranker mit der schweren Form des Diabetes, der bei vollständiger Entziehung der Kohlehydrate und starker Beschränkung des Eiweisses erst nach Einschaltung eines Hungertages zuckerfrei wird und der dann Jahr und Tag bei strenger Ueberwachung seiner Diät zuckerfrei bleibt, sein Körpergewicht bewahrt und als einzige hervortretende Stoffwechselanomalie dauernd die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure darbietet.

1) Strauss, Beitrag zur Lehre der Fettresorption im Diabet. mell. Diss. Strassburg 1893.

Anmerkung. Seegen (Centralblatt für Physiologie 1893. Nr. 15) hat in einer Besprechung meiner Stoffwechselversuche an Diabetikern behauptet, dass der Kranke T., an dem auch die vorstehenden Beobachtungen über Acetonausscheidung gemacht sind, nicht an der schweren Form des Diabetes (nach seiner Eintheilung) gelitten habe.

Ich habe früher schon die Gründe angeführt, weshalb wir die Seegen'sche Eintheilung der Zuckerkrankheit in zwei principiell verschiedene Formen nicht acceptiren können. Unser Kranker bot nach der Naunyn'schen Eintheilung[1]), die Uebergänge der einen Form in eine andere zulässt und nur graduelle Unterschiede anerkennt, zunächst das Bild des schweren Diabetes, das infolge der diätetischen Behandlung später in eine sogenannte Mittelform überging. Weil der Kranke schliesslich noch zuckerfrei geworden ist, glaubt Seegen ihn nach seiner Eintheilung der leichten Form, wenn auch als schweren Fall derselben, zurechnen zu müssen. „Die Kohlehydrate müssen dabei durch längere Zeit entzogen werden, ehe die Zuckerausscheidung aufhört", so schreibt Seegen.

Bei unserem Kranken waren am 4. December 1892 die Kohlehydrate endgültig aus der Kost ausgeschlossen worden, und bis zum 21. März 1893 schied er noch dauernd Zucker aus. 106 Tage vollständiger Kohlehydratentziehung ist eine lange Zeit, und wenn dieser Zeitraum zur Beurtheilung des Falles genügt, so musste man ihn, nach Seegen's Grundsätzen, der schweren Form des Diabetes zuzählen.

In der Behandlung eines weniger energischen Therapeuten, der, wie Seegen, die Ueberzeugung nicht theilt, dass in solchen Fällen das Eiweiss der Nahrung allein die Glykosurie unterhält, wäre der Kranke voraussichtlich überhaupt niemals zuckerfrei geworden. So gelang es, durch eine weitgehende Einschränkung des Eiweisses, wie sie nur durch die ausserordentliche Toleranz des Kranken gegen Fett ermöglicht war, schliesslich noch den Zucker aus seinem Urin zum Verschwinden zu bringen. Aber noch heute reagirt der Kranke, wie vielfache Versuche gezeigt haben, auf vermehrte Eiweisszufuhr mit Zuckerausscheidung.

Ich muss also wiederholen, dass meiner Ansicht nach eine solche Beobachtung, wie die unsrige, nach der ein Diabetiker nach Entziehung der Kohlehydrate bei reichlicher Eiweissnahrung dauernd Zucker ausscheiden und bei stark beschränkter Eiweisszufuhr dauernd zuckerfrei sein kann, Seegen's Eintheilung des Diabetes in zwei grundverschiedene Formen unhaltbar macht, denn derselbe Kranke kann, wie wir sehen, beide Formen darbieten, je nachdem ihm sein Arzt grosse Eiweissmengen oder nur kleine gestattet.

Die günstigen Ernährungsbedingungen unseres Kranken liessen ihn geeignet erscheinen, um an ihm die quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure und die Beziehungen derselben zu anderen Stoffwechselvorgängen zu studiren.

Die quantitative Bestimmung des Acetons im Harne (und der Diacetsäure, die dabei mitbestimmt wird) ist ausreichend genau nach den Methoden von Messinger, Kramer u. A.[2]) möglich; dagegen begegnet die Oxybuttersäurebestimmung einigen Schwierigkeiten. Die

1) Naunyn, Volkmann's Vorträge. Nr. 349.

2) Neubauer und Vogel, Analyse des Harns. IX. Aufl. S. 471.

Ausbeute im Aetherauszug ist selbst bei sorgfältigster Extraction niemals quantitativ, und der Fehler konnte bei den kleinen Mengen, um die es sich im Tagesurin bei unserem Kranken handelte, recht bemerkenswerth sein. Es wurde deshalb stets die Bestimmung der Oxybuttersäure in dem Urin, der aus mehreren Tagen (4—6) einer Stoffwechselperiode gesammelt war, vorgenommen (Extraction des ausgesäuerten Alkoholauszugs mit Aether [12—15 mal] und Bestimmung der Linksdrehung des Aetherextractes).

Die nahe chemische Verwandtschaft, die zwischen Aceton, Diacetsäure und β-Oxybuttersäure besteht, und der Umstand, dass die letztere stets mit den beiden ersteren gemeinschaftlich im Urin auftritt, machen es wahrscheinlich, dass alle 3 Substanzen der gleichen Stoffwechselstörung ihren Ursprung verdanken und nur graduelle Unterschiede bestehen, derart, dass bei starker Ausbildung der Stoffwechselstörung Oxybuttersäure neben Diacetsäure und Aceton entsteht, während in leichteren Fällen nur Diacetsäure und Aceton, oder gar Aceton allein auftritt.

Ob bei Acetonurie, resp. Diaceturie und gleichzeitiger Ausscheidung von Oxybuttersäure diese letztere die Quelle des Acetons und der Acetessigsäure ist (Minkowski), oder ob vielmehr die Oxybuttersäure synthetisch aus dem Aceton und der Diacetsäure entsteht (v. Jaksch), ist noch unentschieden; ebensowenig ist bekannt, ob bei ausschliesslicher Acetonurie Acetessigsäure und Oxybuttersäure die Muttersubstanzen des ausgeschiedenen Acetons sind und nur deshalb nicht im Urin erscheinen, weil sie in demselben Maasse, wie sie gebildet werden, auch in Aceton übergehen.

Keinesfalls darf man daher, wenn man sich über den Umfang der Stoffwechselstörung, die zu Aceton-, Acetessigsäure- und Oxybuttersäureausscheidung führt, orientiren will, sich darauf beschränken, nur eine dieser Substanzen quantitativ im Harne zu bestimmen, sobald mehrere neben einander vorhanden sind.

In prognostischer Beziehung ist beim Diabetes der Umfang der Oxybuttersäurebildung jedenfalls in erster Linie zu beachten. Nach allen vorliegenden Erfahrungen weist die Anwesenheit reichlicher Mengen von Oxybuttersäure im Harn des Diabetikers stets auf die Gefahr des drohenden Coma hin. Der einseitigen Betonung, die Hirschfeld (l. c.) der prognostischen Bedeutung der Acetonausscheidung im Diabetes letzthin zu Theil werden liess, möchte ich mich deshalb nicht anschliessen, da ein Parallelismus zwischen Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung nicht besteht.

Dies ist schon in Wolpe's[1]) eingehenden Untersuchungen über Aceton- und Oxybuttersäuregehalt des diabetischen Harns hervorgetreten. Auch ein Antagonismus in der Ausscheidung beider Substanzen, wie man ihn erwarten sollte, wenn man das Aceton durch partielle Umwandlung der gebildeten Oxybuttersäure entstanden denkt, konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Beobachtung, dass bei unserem Krankten durch Verabreichung von Alkali ohne jede Störung des Stickstoffgleichgewichts eine erhebliche Steigerung der Acetonurie hervorzurufen war, veranlasste uns, analoge Untersuchungen wie Wolpe anzustellen, dabei jedoch neben Aceton, Oxybuttersäure- und NH_3-Bestimmungen auch solche des Gesammtstickstoffs vorzunehmen, um dadurch die Eiweisszersetzung controliren zu können.

Die Wirkung des Alkali auf die Acetonausscheidung war gelegentlich eines Versuches aufgefallen, der darthun sollte, ob der Diabetiker Milchsäure wie ein Gesunder zu Kohlensäure oxydiren könne (s. Tab. II). Nach Verabreichung von 20 g milchsaurem Natron pro die stieg der Acetongehalt des Urins auf das Doppelte; Milchsäure war im Urin der Versuchstage nicht nachzuweisen; sie war vollständig zu Kohlensäure verbrannt. Ein starkes Absinken von Ammoniakausscheidung zeigte an, dass das milchsaure Natron lediglich eine Alkaliwirkung zur Folge gehabt hatte, und es lag nahe, auch die Verstärkung der Acetonurie darauf zu beziehen. Die Lehre, dass Alkalien den Ablauf der Oxydationen im Thierkörper begünstigen, liess daran denken, dass in weiterem Umfang als sonst Oxybuttersäure unter O_2-Aufnahme in Aceton umgesetzt worden sei.

TABELLE II.

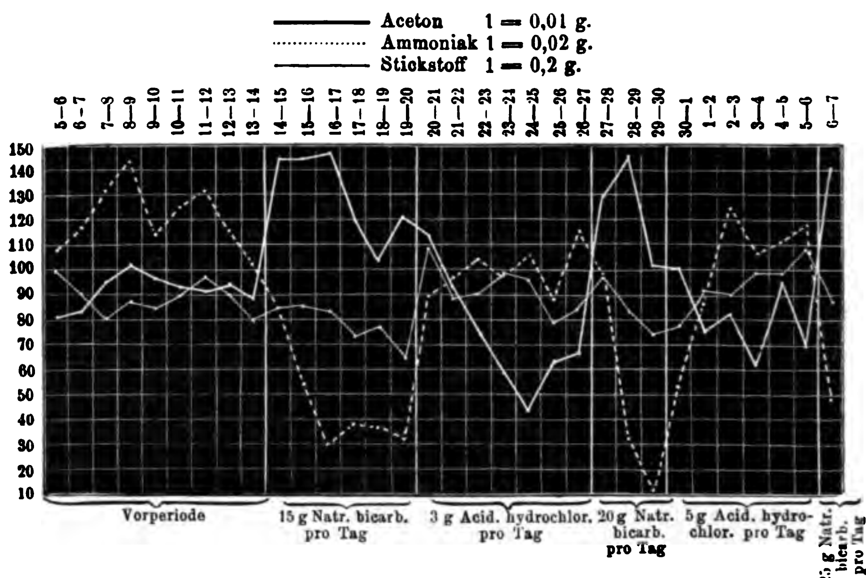
Datum 1893	Urinmenge in ccm	Stickstoff in g	Ammoniak	Aceton	Bemerkungen
21.—22./10.	1070	19,02	1,55	0,447	
22.—23./10.	1190	21,43	1,51	0,535	
23.—24./10.	1110	20,51	1,35	1,019	20 g Natrium lacticum.
24.—25./10.	1130	21,25	0,99	1,141	20 g " "
25.—26./10.	930	17,66	0,81	0,907	20 g " "
26.—27./10.	1060	19,39	0,82	0,667	20 g " "

Die Wiederholung des Versuches mit kohlensaurem Natron liess regelmässig ein mächtiges Ansteigen der Acetonausscheidung hervortreten, indessen eine entsprechende Abnahme der Oxybuttersäure war nicht zu beobachten. In nachstehender Curve sind die Ausscheidungs-

1) Archiv f. exp. Pathol. Bd. XXI. S. 138.

verhältnisse von Aceton, Stickstoff und Ammoniak graphisch dargestellt. Die Oxybuttersäure, welche stets in der Hälfte des Gesammturins der einzelnen Perioden bestimmt wurde, betrug in der Vorperiode von 9 Tagen 15,7 g, für die Alkaliperiode von 6 Tagen 9,8 g, und für die Säureperiode von 7 Tagen 10,8 g, also pro Tag I. 1,74 g, II. 1,63 g, III. 1,54 g, während die Acetonmittelwerthe aus den drei Perioden 0,92, 1,3 und 0,73 betragen und somit recht erhebliche Unterschiede aufweisen.

Tanner, Diabetes mellitus vom 5. November 1893 ab.



Die geringen Schwankungen im Eiweissumsatz vermochten die gesteigerte Acetonausscheidung in der Alkaliperiode nicht zu erklären. Will man die oxydationsbefördernde Wirkung des Alkali für die Acetonvermehrung verantwortlich machen, so muss man annehmen, dass gleichzeitig eine vermehrte Oxybuttersäurebildung statt hatte und deshalb die gleiche Menge davon im Urin erschien, obwohl ein grösserer Theil in Aceton umgewandelt war.

Man könnte auch daran denken, dass der vermehrte Acetongehalt des Urins in der Alkaliperiode durch eine Verminderung der Ausscheidung des Acetons auf anderen Wegen, durch die Athemluft z. B., zu Stande gekommen sei.

Albertoni[1]) hat nachgewiesen, dass die Umsetzung der Acet-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 230.

essigsäure in Aceton in hohem Maasse abhängig ist von der chemischen Reaction des Nierenparenchyms und des Harns. „Ist der Harn alkalisch, neutral oder nur schwach sauer, so geht die Acetessigsäure unverändert in den Harn über; ist der Harn sauer, so wird die genannte Säure zersetzt, und man findet im Urin Aceton vor." Je vollständiger die Acetessigsäure schon innerhalb des Organismus sich zersetzt, um so mehr von dem gebildeten, flüchtigen Aceton wird resorbirt und mit der Athemluft ausgeschieden werden, um so weniger im Urin erscheinen. Unser Kranker athmete dauernd Aceton aus; wenn er durch einen Flaschenapparat mit Müller'schen Ventilen athmete, entstand stets in der vorgelegten alkalischen Jodlösung eine Trübung durch Jodoform, doch es war in der Alkaliperiode der Niederschlag nicht merklich geringer als in der Säureperiode. Auch war die Intensität der Eisenchloridreaction des Urins in der Alkaliperiode nicht stärker als sonst.

Eine befriedigende Erklärung des Einflusses des Alkali auf die Acetonurie steht somit noch aus.[1]) Jedenfalls geht aber dies aus den Untersuchungen hervor, dass die Acetonausscheidung, unabhängig von allgemeinen Ernährungsstörungen, erheblichen Schwankungen unterliegen kann, die von ganz äusseren Momenten, dem Alkaligehalt der Nahrung z. B., abhängig sind. Den Acetongehalt des Urins allein zur prognostischen Beurtheilung eines Krankheitsfalles zu verwenden, ist darum unsicher.

In einer weiteren Versuchsreihe sollten die quantitativen Verhältnisse der Acetonausscheidung in den einzelnen Tagesstunden und ihre Beziehungen zur Nahrungsaufnahme und zur Stickstoff- und Ammoniakausscheidung festgestellt werden.

Der Kranke genoss in jener Zeit 450 g Fleisch, 120 g Salat, 220 g Sauerkraut, 75 g Butter, 50 g Speck, circa 135 g Eiweiss und 175 g Fett (2140 Cal., d. i. 33,5 Cal. pro Kilogramm). Er war gewohnt, diese Nahrung nur in 2 Mahlzeiten einzunehmen, und zwar den grössten Theil Vormittags um ½11 Uhr (circa 80 g Eiweiss und 120 g Fett), den Rest um ½5 Uhr Nachmittags. In der Zwischenzeit enthielt er sich jeder Nahrung. Den Urin entleerte er ganz regelmässig in 3 Portionen, früh Morgens zwischen 6—7 Uhr, Mittags zwischen 2—4 und Abends zwischen 7—8 Uhr. Von jeder Harnportion wurde genau die Zeit, zu welcher sie entleert worden war

1) Es muss hervorgehoben werden, dass die Acetonvermehrung stets eine vorübergehende war, und dass sie nicht in allen Versuchen bei demselben Kranken in derselben Stärke auftrat. Bei zwei anderen Diabetikern trat der gleiche Einfluss des Alkali überhaupt nicht hervor.

und ihre Menge notirt, der Gehalt an Aceton, Ammoniak und Gesammtstickstoff bestimmt. Ausserdem wurde mit Eisenchlorid auf Acetessigsäure geprüft und mittelst des Saccharimeters die von der Oxybuttersäure herrührende Linksdrehung festgestellt. Ausgesprochene Trommer'sche Reaction gab keine der Harnproben, doch waren bei Behandlung mit Phenylhydrazin meist Krystalle von Glykosazon in reichlicherer Menge als im normalen Harn zu finden.

Tabelle III enthält die Ergebnisse der einzelnen Analysen. Tabelle IV giebt die Zahlen für N-, NH_3- und Acetonausscheidung

Tabelle III.

Datum 1893	Zeit der Urinentleerung	Urinmenge	Spec. Gew.	Eisenchloridreaction	Drehung im Saccharimeter	Stickstoff		Ammoniak		Aceton	
						in %	Menge in g	in %	Menge in g	in %	Menge in g
28./9.	2 h Nachm.	288	1029	deutl.	± 0	1,647	5,574	0,1764	0,5091	0,0233	0,0671
	7 h Abends	272	1032	deutl.	— 0,1	1,713	4,659	0,1717	0,4670	0,0823	0,2263
29./9.	6 h früh	630	1029	stark	— 0,2	1,545	9,731	0,1713	1,0790	0,1122	0,7066
	4 h Nachm.	315	1028	kaum	± 0	1,717	5,409	0,2329	0,7336	0,0277	0,1384
	7 h Abends	152	1030	deutl.	— 0,1	1,843	2,802	0,1819	0,2765	0,045	0,068
30./9.	6½ h früh	600	1028	stark	— 0,1	1,848	11,273	0,1657	1,0111	0,082	0,501
	2 h Mittags	320	1030	nicht	+ 0,1	1,867	5,973	0,2167	0,6936	0,030	0,096
	7½ h Abends	385	1030	nicht	± 0	1,759	6,773	0,1265	0,4876	0,0227	0,1259
1./10.	6 h früh	540	1028	deutl.	— 0,1	1,540	8,316	0,1394	0,7527	0,0957	0,5167
	2½ h Mittags	236	1029	kaum	± 0	1,517	5,096	0,1594	0,5355	0,0482	0,1620
	7¼ h Abends	272	1031	kaum	— 0,05	1,708	4,646	0,1403	0,3815	0,0467	0,1272
2./10.	6 h früh	360	1028	stark	— 0,2	1,675	9,633	0,1841	1,0586	0,108	0,5014
	2½ h Mittags	365	1029	nicht	— 0,1	1,680	6,132	0,2176	0,7942	0,0211	0,077
	7 h Abends	240	1031	deutl.	— 0,1	1,829	4,391	0,1419	0,3407	0,0511	0,1228
3. 10.	6¾ h früh	700	1029	stark	— 0,3	1,694	11,859	0,1301	0,9104	0,0897	0,6282
	2½ h Mittags	350	1039	kaum	± 0	1,698	5,954	0,1675	0,5861	0,0339	0,1188
	7 h Abends	275	1032	deutl.	— 0,1	1,811	4,979	0,1317	0,3623	0,0735	0,2023
4./10.	6 h früh	770	1028	deutl.	— 0,2	1,750	10,421	0,1317	1,0145	0,0757	0,584

Tabelle IV.

Ausscheidung pro Stunde.

	Vormittags I.			Nachmittags II.			Nachts III.		
	N	NH_3	Aceton	N	NH_3	Aceton	N	NH_3	Aceton
28./9.	0,782	0,0727	0,0096	0,932	0,0934	0,0453	1,081	0,1199	0,0785
29./9.	0,541	0,0734	0,0138	0,934	0,0922	0,023	1,074	0,0963	0,0478
30./9.	0,702	0,0816	0,0113	0,231	0,0886	0,0229	0,792	0,0717	0,0492
1./10.	0,599	0,063	0,019	0,929	0,0763	0,0254	0,963	0,0984	0,0467
2./10.	0,721	0,0934	0,0091	0,775	0,0756	0,0273	0,031	0,0809	0,0558
3./10.	0,764	0,6756	0,0153	1,106	0,0805	0,0449	0,947	0,0922	0,0531
Mittel	0,685	0,0766	0,013	0,984	0,0844	0,0314	0,981	0,0932	0,0552

wieder, wie sie sich aus dem absoluten Gehalt und der Grösse der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Urinentleerungen für 1 Stunde berechnen lassen.

Das Verhältniss von NH_3 zu N war in allen 3 Harnportionen fast genau das gleiche; der Vormittagsurin (I) enthielt relativ am meisten Ammoniak, so dass hier im Mittel $NH_3:N$ wie 1:9,0 betrug. Im Nachtharn (III) war das Verhältniss 1:10,8, im Nachmittagsharn (II) 1:12, eine Zahl, die selbst bei rein animaler Diät noch eine relativ hohe Ammoniakausscheidung anzeigt.

Das Verhältniss von Aceton zu Stickstoff unterlag im Gegensatz hierzu ganz erheblichen Schwankungen. Absolut und auch relativ (im Verhältniss zum Stickstoff) enthielt der Nachturin bei weitem am meisten Aceton (A:N = 1:18 im Mittel). Im Vormittagsurin, der relativ das meiste NH_3 enthalten, fand sich am wenigsten Aceton (A:N = 1:57). Dementsprechend fehlte hier meist die Eisenchloridreaction, und das Fehlen der Linksdrehung in dieser Urinportion schloss die Anwesenheit nennenswerther Mengen von Oxybuttersäure aus.

Der Nachturin wies nicht allein den grössten Acetongehalt auf, sondern er enthielt auch, was an der Linksdrehung schon zu erkennen war, stets Oxybuttersäure. 1500 ccm Nachturin, die nach Wegnahme der Proben zur N-, NH_3- und Acetonbestimmung übrig geblieben waren, wurden gemeinsam eingedampft und lieferten einen Aetherauszug, der in 40 ccm Wasser gelöst im Soleil Ventzke'schen Saccharimeter eine Linksdrehung von 1,8 Proc. anzeigte, also ca. 2 gr β Oxybuttersäure enthielt. Auch war im Nachturin die Eisenchloridreaction stets am deutlichsten.

Es ist jedenfalls bemerkenswerth, dass sowohl absolut als auch relativ im Verhältniss zur Eiweisszersetzung, soweit man deren zeitlichen Ablauf aus der Stickstoffausscheidung beurtheilen kann, die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure in der Zeitperiode am grössten ist, in der keine Speiseaufnahme stattgefunden hat. Es besteht darin eine Uebereinstimmung zwischen der pathologischen diabetischen Acetonurie und der physiologischen Acetonurie, wie sie bei Enthaltung der Kohlehydrate auftritt. Auch bei dieser ist, was ich in einem Selbstversuch feststellen konnte, im Nachturin bei weitem mehr Aceton als im Tagesurin. Am 7—9. Tage nach Entziehung aller Kohlehydrate aus der Kost entfielen 70 bis 80 Proc. der Gesammtacetonmenge meines Urins (circa 0,2 bis 0,25 gr) auf den Nachturin (11 Uhr Abends bis 8 Uhr früh), und nur der kleine Rest auf die Periode, während welcher tagsüber die Nahrungsaufnahme stattgefunden hatte.

Diese Beobachtung steht im Widerspruch mit einer Angabe Rosenfeld's, nach der bei der physiologischen Acetonurie die Acetoncurve eine abendliche Akme, eine nächtliche Senkung und ein mor-

gendliches Ansteigen erkennen lassen und ein Parallelismus zwischen Fleischaufnahme und Acetonausscheidung bestehen soll. Aus unseren Untersuchungen geht im Gegentheil hervor, dass Nahrungsaufnahme, selbst wenn sie wie bei unserem Diabetiker und auch in dem Selbstversuch nur in Fleisch und Fett besteht, die Acetonausscheidung herabsetzt. Ob dem Eiweiss oder dem Fett der entscheidende Einfluss dabei zukommt, bleibe zunächst unentschieden.

Dass die Kohlehydrate die gleiche Wirkung in viel höherem Maasse besitzen, ist schon lange bekannt (Rosenfeld [l. c.]. Ephraim [l. c.]). Die physiologische Acetonurie, die nach Entziehung der Kohlehydrate auftritt, verschwindet sofort, wenn Kohlehydrate wieder gereicht werden, und die diabetische Aceton- und Acetessigsäureausscheidung wird durch Verabreichung von Kohlehydraten fast stets erheblich herabgesetzt.

Somit beschränken sich die gesuchten Beziehungen zwischen Nahrungsaufnahme und Acetonurie auf die Beobachtung, dass Aufnahme von Nahrungsstoffen ganz allgemein die Acetonausscheidung herabsetzt, wobei den verschiedenen Nahrungsstoffen freilich eine graduell sehr verschiedene Wirkung zukommt. Ein directer steigender Einfluss ist weder vom Eiweiss noch von den Kohlehydraten erwiesen, und auch nach Fettzulagen sahen wir niemals eine Verstärkung der Acetonurie eintreten. Sie scheinen, sofern sie nicht bestehende Unterernährung und pathologischen Eiweisszerfall aufheben, sich ganz indifferent zu sein.

Man kann demnach die Anschauung Rosenfeld's acceptiren, dass der normale Abbau von Nahrungsmolecülen im Organismus, speciell von Kohlehydraten, die Ausscheidung von Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure dadurch vermindert, dass er bis zu einem gewissen Grade eine Zerstörung der betreffenden Substanzen nach ihrer Bildung wieder bewirkt. Dabei ist es gleichgültig, ob dieselben als Zwischenproducte des normalen oder eines pathologischen Stoffwechsels entstanden waren.

Möglicher Weise hat bei dem Abbau der Nahrungsmolecüle, vorzüglich des Kohlehydratmolecüls, eine Activirung von Sauerstoff statt, und es wird infolge davon durch eine secundäre Oxydation, wie sie O. Nasse[1]) beim Abbau der Fette im Organismus nachgewiesen hat, die Verbrennung des Acetons ermöglicht. Die Ausscheidung von Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure stellte somit in der That eine Oxydationsstörung dar, doch nicht infolge von Sauerstoffmangel,

---

1) Ueber secundäre Oxydation. Pflüger's Archiv. Bd. XLI. S. 236.

sondern infolge des Unvermögens des Organismus, bei den Stoffwechselvorgängen den Sauerstoff in der Weise zu activiren, wie es zur Verbrennung von Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure nöthig ist.

Eine solche Auffassung der Acetonurie fordert dazu auf, diejenigen Momente zunächst kennen zu lernen, welche unabhängig von irgend einer Störung der Stoffwechselbilanz, namentlich unabhängig von jeder Störung des Stickstoffgleichgewichtes, die Acetonausscheidung beeinflussen.

Herr cand. med. Meyer ist zu diesem Behufe im Laboratorium der medicinischen Klinik inuStrassburg mit einer Untersuchungsreihe beschäftigt, deren Ergebnisse er demnächst in seiner Dissertation mittheilen wird.

Steigernd auf die Acetonausscheidung wirkte bei unserem Kranken, wie bereits oben erwähnt wurde, die Zufuhr von Alkali. Verabreichung von organischen Säuren, auch von optisch inactiver Oxybuttersäure (10 g), von welcher man bei dem Kranken, der selbst dauernd Oxybuttersäure neben Diacetsäure und Aceton ausschied, eine Vermehrung dieser Substanzen im Urin erwarten sollte, war ohne jeden Einfluss auf die Acetonurie. Sie wurden offenbar prompt zu Kohlensäure oxydirt, da auch keine Vermehrung der Ammoniakausscheidung danach eintrat.

Von den Kohlehydraten ist bekannt, dass sie die Acetonausscheidung stark herabsetzen. Bemerkenswerth ist, dass diese Wirkung der Kohlehydrate unabhängig von irgend welcher Beeinflussung des Eiweissumsatzes statt hat (Hirschfeld), wie auch die Herabsetzung der Kohlehydrate in der Kost bei unserem Diabetiker selbst dann Vermehrung der Acetonurie hervorrief, wenn durch Zulage von Fett eine Störung des N-Gleichgewichts vermieden wurde.

Die acetonvermindernde Wirkung kommt nicht allein den gewöhnlichen Kohlehydraten der Nahrung (Amylum, Traubenzucker und Rohrzucker) zu, auf die unser Kranker stets mit erheblicher Zuckerausscheidung reagirte, sondern auch der Lävulose und dem Milchzucker, die bei vorübergehender Darreichung bei ihm nur eine geringfügige Glykosurie hervorriefen. Von Hirschfeld war diese Wirkung ausser für den Milchzucker auch für Mannit bereits nachgewiesen.

Hirschfeld (l. c.) war es auch, der zuerst darauf aufmerksam machte, dass das Glycerin in hohem Maasse die Eigenschaft besitzt, die Acetonausscheidung herabzusetzen. Unsere Versuche bestätigten bezüglich der Acetonurie vollständig seine Angaben. Es ist diese Analogie, die hier in der Wirkung der Kohlehydrate und des Glycerins

hervortritt, gewiss interessant, wenn man sich an Schultzen's[1] Theorie erinnert, nach der normaler Weise Glycerin ein intermedäres Stoffwechselproduct im Abbau des Traubenzuckers sein soll.

Ob, wie Hirschfeld meint, zur therapeutischen Bekämpfung der Acetonurie das Glycerin Verwendung finden kann, bleibt fraglich, solange nicht erwiesen ist, dass neben der Acetonausscheidung auch die Bildung der β-Oxybuttersäure durch das Glycerin herabgesetzt wird. Quantitative Bestimmungen der Oxybuttersäure konnten in unseren Versuchen nicht gemacht werden, da der Urin auf Glycerin verarbeitet wurde, der ausgegohrene Urin zeigte indessen die gleiche Linksdrehung wie in den Tagen zuvor, und der NH_3-Gehalt war jedenfalls nicht geringer als sonst, so dass eine Abnahme der Oxybuttersäure nicht angenommen werden kann.

Angesichts der Empfehlung, die dem Glycerin zu Theil wurde, darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass bei unserem Kranken die Verabreichung von 100—150 g Glycerin jedesmal von einer starken Glykosurie gefolgt war, nachdem er zuvor zuckerfrei gewesen. Die Zuckerausscheidung war recht erheblich (bis 46 g pro Tag); der ausgeschiedene Zucker war nach dem Schmelzpunkt des dargestellten Osazons Dextrose; Glycerin war in dem Urin der Versuchstage nicht nachzuweisen. Verdauungsstörungen oder Störungen im Eiweissumsatz, die für die Glykosurie verantwortlich gemacht werden konnten, fehlten ganz. Der schädliche Einfluss des Glycerins auf die Zuckerausscheidung ist bereits von Külz[2]) und Kraussold[3]) gegenüber den anders lautenden Angaben von Schultzen, Harnack[4]) und Fricke[5]) hervorgehoben worden.

Es wird von Interesse sein, nachzuforschen, ob ausser dem Glycerin noch andere Substanzen mit den Kohlehydraten die Eigenschaft theilen, die Acetonurie in solcher Weise zu beeinflussen. Vielleicht, dass auf diesem Wege schliesslich eine Lösung der Frage nach dem Abbau der Kohlehydrate im Organismus gewonnen wird.

---

1) Berliner klin. Woch. 1872. 35.
2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XVI. S. 101.
3) Dissertation. Erlangen 1874.
4) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XIII.
5) Dissertation. Marburg 1872.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Beiträge zur pharmakologischen Kenntniss der Halogene.

Von

C. Binz.

Meine experimentellen Mittheilungen von 1875 über das Jodkalium [1]) hatten den Zweck, „den Beweis der Möglichkeit zu führen, dass im Organismus Bedingungen vorkommen, die vorübergehend das Jod des chemisch indifferenten Salzes in Freiheit setzen". Es sollte das die Anbahnung eines Verständnisses der bisher vollkommen unerklärlichen Hauptwirkungen des Jodkaliums sein.

Voraussichtlich wird es hier so gehen, wie es bei meinen Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung im Malariafieber gegangen ist.[2]) Wo das Chinin den Angriffspunkt seiner Thätigkeit im Organismus vorhanden findet, da tritt diese wie mit einem Schlage auf, und alle die weiten Umwege, die man über das Nervensystem, den Kreislauf, die Milz, ja sogar über die Galle gemacht hat, um zu

1) Archiv f. patholog. Anatomie u. s. w. 1875. Bd. LXII. S. 124.

2) Vgl. meine Zusammenfassung in Eulenburg's Real-Encyklopädie d. ges. Heilkunde. 3. Aufl. Art. Chinarinde. 1894. — Man vgl. ferner die Deutsche med. Wochenschr. Berlin 1894. Nr. 6. Den hier gebrachten Berichten über die betreffenden Forschungsergebnisse der letzten Jahre wäre hinzuzufügen folgender von E. Marchiafava und A. Bignami aus dem Bolletino della R. Accademia di Roma, anno XVIII. fasc. V. 1892. p. 154: „Sulle febbri malariche estivo-autunnali", Kapitel „Azione dei sali di chinina sui parassiti malarici":

„Nach dieser Darlegung der Thatsachen scheint es uns eine Pflicht zu sein, daran zu erinnern, dass die Lehre, die Binz seit vielen Jahren aufgestellt und in einer Reihe von Arbeiten von sich und seinen Schülern vertheidigt hat, wonach die Ursache der wunderbaren Wirkung des Chinins gegen die Malariafieber in dessen specifischer Thätigkeit auf die Parasiten der Malaria beruht und nicht in einer hypothetischen und nie bewiesenen Wirkung auf das Nervensystem, in allen neueren Untersuchungen die vollste Bestätigung findet."

Mit alledem dürfte der so häufige Widerspruch, den jene Lehre erfahren hat (vgl. u. a. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. S. 145), endlich erledigt sein.

einer annehmbaren Erklärung zu kommen, erwiesen sich als Fehlwege. Wenn ein Mensch an syphilitischen Knochenschmerzen leidet und er sie nach Aufnahme von einigen Gramm Jodkalium los wird, so ist mit den früheren Deutungen der Jodkaliumwirkungen nichts verständlich gemacht, wohl aber damit, wenn es gelingt, jene Zerlegung des festgefügten Salzes als möglich zu beweisen. Wie das Chinin im Malariafieber, so hat das Jodkalium die Ursache jener nächtlichen Knochenschmerzen gelähmt und damit ihre Folgen. Das Jodkalium würde da zum inneren Desinficiens, geradeso wie das Chinin — unzerlegt — heute als solches anerkannt ist. Von den Einwänden [1]), die meine Versuche und die daraus reservirt gezogenen Schlüsse gefunden haben, will ich nur einen herausnehmen, weil er zeigt, wie meine Darstellung mehrfach missverstanden wurde.

Ich sättigte die Lösung von chemisch reinem Jodkalium mit ebenso reiner Kohlensäure und brachte absolut neutral reagirendes Pflanzenprotoplasma hinzu, das ich durch Zerreiben aus seiner Zellhülle freigemacht und durch kurze Berührung mit der Luft sich hatte oxydiren lassen, ein Zustand, worin es die Reaction activen Sauerstoffs mit Guajakharz giebt. Dagegen wurde nun gesagt [2]), in lebenden Pflanzenzellen könne man mit den empfindlichsten Reagentien keine Wirkungen erkennen, die auf die Anwesenheit von activem, also Jodkalium zerlegenden Sauerstoff hindeuten. Die energische Oxydation, die man allerdings in meinem Versuche gewahre, sei also nur bedingt durch gewisse beim Absterben sich bildende Stoffe.

Ich antworte darauf Folgendes:

Wenn sich Oxydationen in der lebenden Pflanzenzelle mit den

---

1) Wenn J. Stockvis in seinem am 4. April 1894 in Rom gehaltenen öffentlichen Vortrage meine Versuche über die officinellen Halogensalze und deren Deutung als müssig geworden erklärte, weil nach den Arbeiten von Arrhenius und Ostwald in den Lösungen dieser Salze deren Componenten sich stets in einem Zustande der elektrischen Dissociation befänden und darum „toujours mises en liberté“ seien, so wird er sich mittlerweile wohl doch überzeugt haben, dass diese seine Behauptung nur auf einem Missverstehen der Lehren der physikalischen Chemie beruht. Und wenn er ferner *urbi et orbi* sagte, er habe meine experimentellen Angaben nicht bestätigen können („jamais pu confirmer à l'aide des réactions ordinaires“), so bitte ich ihn, er wolle meine Abhandlung in diesem Archiv 1891. Bd. XXVIII. S. 201 durchlesen. In den dort nachgewiesenen Fehlern des Experimentirens von ihm und von seinem Schüler wird er den Grund seines Nichtbestätigenkönnens leicht herausfinden.

2) Röhmann und Malachowski, Therap. Monatshefte 1889. S. 303. — Es sei hier nochmals ausdrücklich hervorgehoben, weil von anderer Seite auch das angedeutet worden ist, dass das Chlorophyll mit der ganzen Reaction nicht das Geringste zu thun hat.

feinsten Reagentien nicht nachweisen lassen, so ist das gleichgültig für die Deutung meines Versuches. Wir sehen, dass das Protoplasma der Pflanze, durch Zerreiben aus seiner Hülle frei geworden, sich an der Luft rasch oxydirt. Es thut dann dasselbe, was das Protoplasma im Warmblüter fortwährend thut: Aufnehmen von Sauerstoff und Bilden von Stoffwechsel- d. i. vorwiegend Zerfallsproducten. Alles, was in unserem Organismus von normalen und von kranken Zellen wohnt, ist in steter Umwandlung begriffen infolge des lebhaft kreisenden Sauerstoffes. Darnach ist das aus der Zellhülle freigewordene Protoplasma der Vergleichspunkt in meinem Versuch, nicht das darin eingeschlossene, das mit dem Sauerstoff der Luft nicht oder nur sehr unbedeutend in Berührung kommt. Tödte ich in meinem Versuche das Protoplasma vorher durch Einwerfen in siedendes Wasser oder durch Liegenlassen in einer Chininlösung, so lässt es das durch Kohlensäure angesäuerte Jodkalium unzersetzt.

Die Kohlensäure — es ist hier wie später immer nur von solcher die Rede, die entweder durch Erhitzen von Natriumbicarbonat oder wenn aus Marmor durch Salzsäure entwickelt in vorgelegter Lösung von Silbernitrat keine Spur einer Trübung machte — lockert das Jodkalium und bereitet daraus zum Theil Jodwasserstoff. Das geschieht besonders rasch und deutlich, wenn eine andere Substanz vorhanden ist oder gleichzeitig geschaffen wird, die den Jodwasserstoff aufnimmt und sich mit ihm weiter umsetzt. Diese Substanz ist beispielsweise die aus vorhandenem Jodat freigemachte Jodsäure. Hier ein solcher Versuch:

Versuch I.

Zu 40 ccm einer 50proc. Lösung von Natriumjodid wurden 2 g Natriumjodat hinzugesetzt. Kohlensäure, die durch Erhitzen von Natriumcarbonat gewonnen wurde, strömte unmittelbar aus dem Kolben in die abgekühlte Lösung ein. Bereits 3 Minuten nach Beginn trat leichte Gelbfärbung ein; es wurde dann noch 12 Minuten weiter eingeleitet. Die Gelbfärbung nahm bedeutend zu. Nach 2tägigem Stehen wurde der Gehalt an freigewordenem Jod titrimetrisch durch Natriumhyposulfit bestimmt. Es waren von dem in der Lösung vorhandenen 1,14 Proc.

Offenbar haben wir hier folgende zwei Vorgänge vor uns:

1. $5NaJ + NaJO_3 + 6H_2O + 6CO_2 = 6NaHCO_3 + 5HJ + HJO_3$
2. $5HJ + HJO_3 = 3H_2O + 6J$.

Diese Lockerung der Jodide durch Kohlensäure lässt sich nun auch gut zeigen, ohne dass man gerade ein so energisches Oxydationsmittel des Jodwasserstoffs wie die Jodsäure zu Hülfe nimmt. Der

molecular gebundene und darum träge atmosphärische Sauerstoff reicht aus.

Wenn man zuweilen Jodkalium oder Jodnatrium an der Luft gelb werden sieht, so folgt daraus noch nichts. Zufälliger Zutritt einer flüchtigen freien Säure aus der Luft des Laboratoriums kann den Anstoss dazu gegeben haben, oder es war das Jodid mit ein wenig Jodat von vornherein verunreinigt.

Seit ich die fast augenblickliche Spaltung von Jodkalium durch Kohlensäure und Protoplasma gezeigt habe — ein Versuch, der so sicher geht, dass ich ihn jedes Jahr ohne Vorbereitung im Colleg anstelle —, bestand für mich kein Zweifel mehr an der Lockerung des Jodides durch jene schwache Säure. Zwei Chemiker von Ruf, mit denen ich darüber sprach, verneinten es unter den verschiedensten Einwänden noch im vorigen Jahre. Ich erwähne das nur darum, weil bei der Einfachheit der Beweisführung es später Manchem scheinen könnte, das sei ja Alles längst bekannt und selbstverständlich gewesen. Einer der Einwände war, die Laboratoriumsluft sei durch flüchtige Mineralsäuren verunreinigt, und von ihnen sei die Bildung des Jodwasserstoffs der Jodkaliumlösungen bedingt, der dann allerdings als unbeständiger Körper nach und nach freies Jod gebe. Ich unternahm deshalb die hier folgenden und noch mehr nicht referirte Versuche in einem Raum, der weit ablag von jeglicher Säurequelle. Und was die mögliche Anwesenheit von etwas Jodat anging, so wurden nur solche Jodide zu den Versuchen benutzt, die folgende Probe hielten:

Ihre wässerige Lösung wurde ausgekocht[1]), unter thunlichstem Abschlusse der Luft wieder abgekühlt und nun im Reagensröhrchen mit mehreren abgespülten Krystallen von Weinsteinsäure, natürlich ohne Umschütteln, versetzt. Die stark sauer gewordene Jodidlösung durfte ruhig stehend in einer halben Stunde keine Spur von Gelbfärbung zeigen, gab dagegen beim Zusetzen eines kaum sichtbaren Stäubchens Jodat augenblicklich eine energische Färbung.

Eine weitere Garantie für die Reinheit des Salzes wie für die Richtigkeit meiner Auffassung über die Art des Vorganges fand ich darin, dass die kohlensaure Lösung des Jodids von 10 und mehr Proc., wenn mit Abschluss der Luft bereitet und so hingestellt farblos blieb

1) Auch das Deutsche Arzneibuch schreibt das vor, seit durch J. Mühe gezeigt worden ist, dass lufthaltiges Wasser bei der Prüfung der Jodide auf die Abwesenheit von Jodat mittelst verdünnter Schwefelsäure ein unrichtiges Resultat giebt. Vgl. H. Beckurts, Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie für 1886. Göttingen 1887. S. 142.

bei monatelangem Aufbewahren am Licht, ungeachtet eine Sättigung mit Kohlensäure bei niederer Temperatur stattgefunden hatte und durch einen guten Verschluss erhalten blieb; und dass sie erst dann gefärbt wurde, wenn ich bei Erhaltung der Kohlensäure in ihr der Luft den Zutritt zu ihrer Oberfläche gestattete. Wäre auch nur eine Spur Jodat darin gewesen, so musste das durch die Kohlensäure zur Wirkung, also zur starken Gelbfärbung der Flüssigkeit gebracht werden, auch ohne den Zutritt des Sauerstoffs der Luft.

Versuch II.

Eine 12 proc. Lösung von Jodkalium wurde nach dem Auskochen und Erkalten in Eiswasser stehend mit Kohlensäure behandelt und bei absolutem Verschlusse in umgekehrter Flasche ins Zimmer gestellt. Die Hälfte der Flasche ungefähr war mit Luft gefüllt. Innerhalb 30 Minuten war die Flüssigkeit strohgelb. Eine andere Portion, die genau ebenso behandelt worden war, wurde bei möglichstem Abschluss der Luft stöpselvoll in ein Glas gefüllt und in den nämlichen Raum wie jene gesetzt. Sie bekam binnen etwa einer Stunde einen ganz leichten Anflug von Gelbfärbung, der aber von da constant blieb, sich nicht verstärkte, während die Gelbfärbung in dem ersten Präparat von Tag zu Tag zunahm. Offenbar war aus dem Natriumbicarbonat ein wenig Luft mit eingetreten und hatte jenen Anflug veranlasst.

Eine dritte Portion, in derselben Weise wie die erste mit Kohlensäure gesättigt und mit Luft versehen, setzte ich ins Dunkle, während die beiden ersten in der Nähe eines nach Südosten schauenden Fensters stehen blieben.

Nach 10 tägigem Stehen wurden die 1. und 3. Lösung titrirt. Jene, die am Licht gestanden hatte, war orange und enthielt 0,142 Proc. freigewordenes Jod; diese, die im Dunkeln, aber in gleicher Temperatur gestanden hatte, war gelb und enthielt nur 0,013 Proc.

Die so viel wie möglich sauerstofffreie, aber mit Kohlensäure gesättigte Lösung hatte ihren gelblichen Anflug nicht geändert und war untitrirbar, obwohl sie stets dicht neben der orange gewordenen gestanden hatte. Es wurden nunmehr etwas Luft eingelassen; binnen einer Woche nahm sie dann denselben Farbenton an wie die erste.

Versuch III.

30 ccm einer 50 proc. Lösung von Jodnatrium wurden bei Zimmerwärme 20 Minuten lang von einem Kohlensäurestrom durchströmt, über die Flüssigkeit eine reichliche Luftschicht eingeführt, gut verschlossen, umgestülpt und sich selbst überlassen. Nach 4 Tagen begann die Lösung sich gelb zu färben, bei weiterem Stehen wurde sie allmählich dunkelbraun. Am 26. Tage wurde sie titrirt und ergab von dem vorhandenen Jod als freigeworden 0,20 Proc.

Eine zweite Portion derselben Lösung, ebenso mit Kohlensäure behandelt, aber vor jedem Zutritte der Luft sorgfältig behütet, war an diesem Tage noch vollkommen farblos.

Ein anderer Einwand wurde mir gemacht. Er lautete, das Freiwerden von Jod entstamme wahrscheinlich den organischen Verunreinigungen des angewandten Wassers und der Luft.

Eine dritte Portion der vorherigen Lösung wurde deshalb mit einer ansehnlichen Menge Staub versetzt, wie er sich in dem betreffenden Arbeitsraume auf einem Schranke befand. Das Gefäss war nebenbei lufthaltig, stand einige Monate bei den anderen, aber eine noch so geringe Gelbfärbung erschien nicht.

Noch folgende Versuche sind aus einer grösseren Reihe zu erwähnen.

Versuch IV.

Eine 50 proc. Jodnatriumlösung wurde von Kohlensäure durchströmt und mit einem guten eingeschliffenen Glasstöpsel versehen aufrecht hingestellt. Die Gelbfärbung begann nach 2 Tagen, steigerte sich bald, ging aber wieder zurück, als warmes Wetter eintrat, und war nach einiger Zeit verschwunden. Controlversuche zeigten mir, dass bei der vorhanden gewesenen Temperatur die Kohlensäure entwich und damit der alte Zustand wieder eintrat.

Versuch V.

Eine 20 proc. Lösung von Jodnatrium wurde unter Eiskühlung mit Kohlensäure gesättigt. Es wurde nun etwas chemisch reiner Sauerstoff hinzugeleitet und die Flasche mit einem Glasstöpsel verschlossen aufrecht in ein erwärmtes Zimmer gestellt. Nach 12 Tagen hatten sich an freiem Jod 0,075 Proc. abgeschieden.

Versuch VI.

Eine 50 proc. Lösung von Jodnatrium wurde unter Eiskühlung ebenso behandelt, dann mit Luft überschichtet und in einen kühlen Keller gestellt. Die Gelbfärbung begann nach etwa 15 Stunden und ergab nach 9 Tagen an freiem Jod 0,13 Proc.

Versuch VII.

Dieser Versuch wurde bei 5° C. wiederholt. Die Gelbfärbung erschien ebenfalls nach etwa 15 Stunden. Die Luftschicht über der Lösung wurde ab und zu durch Lüften des Stopfens erneuert. Nach 17 tägigem Stehen wurde die dunkelbraun gewordene Lösung titrirt und zeigte an freiem Jod 0,24 Proc.

Es ist klar, dass die allmählich gelockerten Einzelatome des Luftsauerstoffs an den Jodwasserstoff herantreten und das Jod in Freiheit setzen nach den von mir schon 1875 aufgestellten Formeln



1. $KJ + H_2O + CO_2 = KHCO_3 + HJ$



2. $2HJ + O = H_2O + 2J.$

Wir haben hier etwas Aehnliches vor uns, wie in der Spaltung des Natriumsalicylates durch Kohlensäure, die ich zuerst beschrieben

habe[1]) und die ein professioneller Widersacher von mir sogar am erstickenden Thiere nachwies, als er sich drangab, sie durch Nachprüfungen aus der Welt zu schaffen. Ungeachtet die Salicylsäure eine viel stärkere Säure als die Kohlensäure ist, wird sie doch durch diese ausgetrieben, wenn die Kohlensäure im Ueberschusse und wenn ein anderer Körper vorhanden ist, der jene freigeworden aufnimmt.[2])

Der häufigste Einwand, der gegen meine Angabe gemacht wurde, ich halte es für möglich, dass in besonders dazu disponirten, krankhaften, umschriebenen Geweben ganz vorübergehend, aber jeden Augenblick sich wiederholend Spuren von Jod zur desinficirenden Wirkung gelangen könnten, war der, dass man sagte: Das Blut und die Gewebe reagiren alkalisch, und in einer alkalischen Flüssigkeit kann es kein freies Jod geben.

Abgesehen davon, dass es trotz der alkalischen Reaction des Blutes und der Lymphe sauer reagirendes Eiweiss schon im gesunden Körper giebt[3]), abgesehen ferner davon, dass im kranken Körper die Neigung zur Säurebildung vielfach wächst, lässt sich leicht zeigen und habe ich in meiner ersten Veröffentlichung über Jodkalium bereits quantitativ gezeigt, dass jener Einwand den Thatsachen nicht entspricht. Hier einer von jenen Versuchen:

Versuch VIII.

10 ccm einer Lösung von reinem Kaliumcarbonat enthielten 0,783 von diesem Salz. Hätte es eine unbedingt jodbindende Kraft, so müssten 1,441 Jod von dieser Menge alsbald zu farblosem Jodid und Jodat gebunden werden, nach $3K_2CO_3 + 6J = 5KJ + KJO_3 + 3CO_2$. Es wurden

---

1) C. Binz, Die Einwirkung der Kohlensäure auf salicylsaures Natrium. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1878. Bd. X. S. 147.

2) Meine diesbezüglichen Versuche erklären im Verein mit den Thatsachen der Lehre von Krankheit und Heilung besonders des gewöhnlichen acuten Gelenkrheumatismus das rasche Abschwellen der grossen Gelenke unter dem Einfluss des für sich ziemlich indifferenten Salicylsalzes, ebenso wie die Nichttheilnahme des Herzinnern an dem Heilungsvorgange, die bekanntlich eine auffallende und schwer empfundene Lücke darin bildet. Wiederholte Einblicke in die medicinische Literatur zeigten mir, so unter Anderem in dem eben wieder erschienenen Lehrbuch der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach 1894. S. 505, dass an vielen Orten eine richtige Vorstellung von dem fehlt, was ich in meinen Versuchen und ihrer Deutung gegeben habe. Das war der Grund, weshalb ich in der 2. Auflage meiner „Vorlesungen über Pharmakologie" 1892. S. 581—584 näher darauf eingegangen bin. Ich erlaube mir, die dort gegebene, zum Theil bildliche Darlegung denjenigen zu empfehlen, die über Salicylsäurewirkung zu verhandeln haben.

3) R. Maly, Untersuchungen über die Mittel zur Säurebildung im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1877. Bd. I. S. 174.

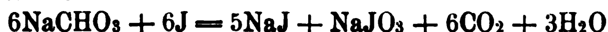
zunächst 50 ccm Jodjodkaliumlösung, enthaltend 0,311 wirksames Jod, hinzugefügt. Wärme des Zimmers 21° C. Die anfänglich braunrothe Mischung war nach öfterem Schütteln am 2. Tage orange, am 3. Tage hellorange und wurde nach fast 2stündigem Stehen in Wasser, das anfangs 52° und zuletzt 35° hat, weingelb. Es wurden nunmehr 0,155 gelöstes Jod zugesetzt und am 4. Tage 0,062. Darauf stand das Ganze weitere 21 Tage im warmen Zimmer, und noch an diesem Tage war ihre Farbe dunkelorange.

Also statt der theoretisch vom Kaliumcarbonat bezwingbaren 1,441 Jod waren in dieser langen Zeit nicht einmal 0,528 von dem stark alkalisch reagirenden Salze gebunden worden. Aehnlich in zwei vorhergehenden Versuchen, die am selben Orte mitgetheilt sind. Von jetzt datiren folgende zwei:

Versuch IX.

30 ccm einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat von 1 g auf 100 ccm wurden bei Zimmerwärme mit 3,9 ccm von $^1/_{10}$-Normallösung Jod versetzt. Die Farbe der Lösung verschwand nicht sofort, sondern erst in etwa 24 Stunden. Die Lösung war zuerst tief dunkelroth, reagirte aber mit Phenolphthalein deutlich alkalisch. Am folgenden Tage war die Farbe hellgelb aber immer noch alkalisch. Zusatz von weiteren 3,4 ccm der Jodlösung. Die Flüssigkeit wurde braunroth, die Reaction blieb alkalisch. Auch am 3. Tage war diese dunkle Färbung noch nicht verschwunden und die alkalische Reaction wie vorher.

Gemäss der Formel



$$6NaCHO_3 + 6J = 5NaJ + NaJO_3 + 6CO_2 + 3H_2O$$

verlangen 0,3 Natriumbicarbonat 0,45 Jod zur Sättigung. Sie hatten aber bekommen 0,92. Gleichwohl blieb die Lösung alkalisch, und in der Alkalescenz verharrte ungebundenes Jod.

Und sogar in Aetznatron trifft das zu, wie Folgendes lehrt:

Versuch X.

10 ccm einer wässrigen Lösung von 1 g NaOH auf 100 ccm wurden mit 7,8 ccm von $^1/_{10}$-Normallösung Jod versetzt. Schon beim ersten Tropfen blieb eine deutlich gelbe Färbung, die beim weiteren Zusetzen in Dunkelgelb überging. Die Reaction, geprüft durch Phenolphthalein, blieb dabei stark alkalisch. Nach etwa $^3/_4$ Stunde war die Flüssigkeit wieder farblos. Nun wurden weitere 5,3 ccm $^1/_{10}$-Lösung zugesetzt. Braunrothe Färbung bei stark alkalischer Reaction. Nach $1\,^1/_4$ Stunde war auch diese Färbung verschwunden. Ein weiterer Zusatz von 3,1 Jodlösung rief sie wieder hervor. Von ihr war nach 24stündigem Stehen gelbe Färbung in deutlich alkalischer Reaction übriggeblieben.

Es würden im Ganzen 16,2 ccm Jodlösung verbraucht, die 0,205 freies Jod enthielten. Die 10 ccm Natronlauge enthielten 0,1 NaOH. Nach der Formel $6NaOH + 6J = 5NaJ + NaJO_3 + 3H_2O$ verlangen

0,1 g NaOH zur Sättigung 0,318 g Jod. Es war also das Alkali stets im Ueberschusse, und doch blieb ein Theil des Jodes als freies Jod in der Lösung viele Stunden lang bestehen, wie das langsame Verschwinden der braunen Färbung beweist.

Man kann sich von der Richtigkeit des Satzes, dass freies Jod sehr wohl in einer alkalischen Flüssigkeit bestehen kann, schon durch einen einfachen qualitativen Versuch überzeugen, wie H. Kämmerer angegeben hat[1]):

„Versetzt man eine verdünnte Lösung von doppeltkohlensaurem Kalium mit einer verdünnten Lösung von Jod in Jodkalium, so verschwindet das Jod nicht, es entwickelt sich keine Spur von Kohlensäure. Nach heftigem Umschütteln und längerem Stehen zeigt Stärke auch dann noch freies Jod an, wenn dessen Menge so gering ist, dass es der Flüssigkeit keine bemerkbare Färbung ertheilt und die Menge des doppeltkohlensauren Kaliums mehrere Gramm beträgt, dieses also in sehr bedeutendem Ueberschuss vorhanden ist."

Aber das gilt nicht nur für die Carbonate, sondern sogar für eine Lösung von Aetznatron, wie mein Versuch X quantitativ zeigt.

Mittlerweile ist auch auf einem anderen Wege dargethan worden, dass freies Jod durchaus nicht so unverträglich ist mit den thierischen Geweben, wie man fast allgemein glaubt. Ich bringe von den schönen Versuchen[2]) nur einen:

„Einem jungen Menschen wird eine einmalige Einpinselung in die Schultergegend auf völlig intacte Haut gemacht. Nach circa 45 Minuten wird das Hautstückchen excidirt. Dasselbe wurde mit dem Gefriermikrotom geschnitten, in Levulose gebettet und unter dem Mikroskop betrachtet. Die Hornschichten sind intensiv gelbbraun, und zwar nimmt die Intensität von aussen nach innen ab. Das Stratum granulosum hat an einigen Stellen eine mattgelbe diffuse Färbung, an anderen Stellen ist es gar nicht gefärbt. Im Epithel sieht man gelbe Längsstreifen, die den Eindruck von Jodströmungen machen. . . . . . . Sehr klar liegen die Verhältnisse im Lymphsystem. Sowohl die in den Papillen verlaufenden Schlingen als die der Oberfläche parallelen Gefässe sind auf das Schönste injicirt und haben eine canariengelbe Farbe. Das Blut in den Capillaren ist weinroth. Im Corium sind strohgelbe Flecken. Nach 20 Minuten ungefähr ist die Farbe abgeblasst und fast verschwunden mit Ausnahme der Hornschichten und der Haarscheiden, die sich überhaupt durch die braunröthliche Färbung von dem übrigen in das Stroh- und Canariengelbe spielenden Gewebe unterscheiden."

---

1) Archiv f. patholog. Anat. u. s. w. Bd. LIX. S. 459.

2) Dr. M. Traube-Mengarini, Ueber die Permeabilität der Haut. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. Suppl.-Bd. 1892. S. 1. — Auch die nicht seltenen Fälle von Albuminurie nach Einpinselungen von Jodtinctur auf die äussere Haut (vgl. Zesas, Wien. med. Wochenschr. 1882. S. 529) dürften ähnlich zu deuten sein.

Eine beigegebene farbige Tafel führt die Verhältnisse noch klarer vor Augen.

In der wissenschaftlichen Medicin bestand vor nicht langer Zeit noch die Ansicht, Chlor, das mit dem alkalischen Blute in Berührung komme, werde darin sofort in eine unwirksame Verbindung „in Chlormetall" übergeführt; daran, dass ein Theil davon unterchlorigsaures Natrium werden muss, hatte man nicht gedacht. Ich habe die literarischen Belege für diese unrichtige Ansicht früher vorgeführt [1]), habe ferner experimentell gezeigt, dass eine mit Natriumbicarbonat versetzte Eiweisslösung viele Tage lang disponibles oder — wie Andere sagen — wirksames, d. h. schon durch ganz schwache Säuren sofort freiwerdendes Chlor enthält, nachdem man freies Chlor in sie eingeleitet hat. Ich habe dann den Geruch nach lose gebundenem Chlor in den Gehirnventrikeln zweier Kaninchen nachgewiesen, die Chlorgas eingeathmet hatten, und damit die oft angezweifelte Beobachtung von Cameron bestätigt, wonach das Chlor in disponibler Form wohl längere Zeit in den inneren Geweben des Menschen verharren kann.

Diejenigen, die mir tadelnd nachsagten, ich hätte behauptet, im Innern des Organismus könne freies Chlor existiren, thaten dies wohl nur, weil sie keine Kenntniss von dem Unterschied hatten, der zwischen freiem und „disponiblem" oder „wirksamem" Chlor besteht.

Um die Beständigkeit von unterchloriger Säure in einer eiweisshaltigen Lösung von Natriumbicarbonat weiter zu erforschen, wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch XI.

250 ccm. einer 1 proc. Lösung von Natriumbicarbonat wurden mit dem klar filtrirten Weiss eines Hühnereies vermischt und eine halbe Stunde lang mit Chlor durchströmt. Der Strom war ziemlich stark. Beim Beginn der Einleitung blieb die Lösung klar, erst nach etwa 25 Minuten trat plötzlich eine milchweisse Trübung ein. Sie setzte sich rasch ab, so dass die überstehende klare Flüssigkeit abgegossen werden konnte. Diese war etwas grünlich gefärbt, reagirte alkalisch, roch stark nach Chlor und bleichte Lackmus sofort. Sie enthielt noch gelöstes Eiweiss, wie sich das aus der qualitativen Probe mit Salpetersäure deutlich ergab.

Diese Lösung wurde an acht auf einander folgenden Tagen auf ihren Gehalt an unterchloriger Säure geprüft und ergab Folgendes:

Tag:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Procent wirksames Chlor	0,21	0,16	0,11	0,09	0,06	0,04	0,02	0,00

Während dieser ganzen Zeit stand die Lösung in einem offenen Gefässe im Arbeitszimmer. Das Titriren geschah mit Arsenik und Jod.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII. S. 146.

Versuch XII.

Es wurden gleichzeitig zwei Portionen von je 250 ccm einer 1 proc. Lösung von Natriumbicarbonat mit Chlor behandelt, wovon die eine mit dem klar filtrirten Weiss eines Hühnereies versetzt war. Beide Lösungen verhielten sich zunächst ganz gleich. Nach etwa halbstündigem Durchleiten eines lebhaften Chlorstromes trat ganz plötzlich wie bei dem vorigen Versuche in der eiweisshaltigen Lösung eine starke Trübung ein, nachdem schon früher starker Schaum entstanden war. Das Einleiten des Chlors wurde jetzt unterbrochen. Beide Lösungen sind grünlich gefärbt, riechen stark nach Chlor und bleichen Lackmus sofort. Die klar abgegossene Eiweisslösung giebt mit Salpetersäure noch eine dichte Eiweissfällung.

Das Titriren ergab Folgendes:

Tag	Lösung mit Eiweiss: Procent wirksames Chlor	Tag	Lösung ohne Eiweiss: Procent wirksames Chlor
1.	0,08	1.	0,73
3.	0,05	3.	0,59
4.	0,04	4.	0,56
5.	0,00	5.	0,49

Auch diese Lösungen standen forwährend im Arbeitszimmer, und ihre Titrirung wurde mit Arsenik und Jod gemacht.

Um dem Einwande zu begegnen, es sei in diesen beiden Versuchen vielleicht alles Eiweiss bis auf einen unwesentlichen Rest durch die grosse Menge des eingeleiteten Chlors ausgefallen, machte ich noch folgenden Versuch, wobei die Gerinnung des Eiweisses sorgfältig vermieden wurde.

Versuch XIII.

Durch 250 ccm einer 1 proc. Natriumbicarbonatlösung, die mit 2,5 g trockenen Hühnereiweisses (das Präparat des amtlichen Arzneibuches) versetzt war, wurde ein mässiger Chlorstrom 15 Minuten lang durchgeleitet. Die Lösung färbt sich bald grün, bleibt aber klar, ist nur von Schaum bedeckt. Die erste Titrirung wurde gleich gemacht und dann wieder alle 24 Stunden. Während dessen stand die Lösung bei etwa 12—15° C. gut verkorkt und dunkel. Der Verlauf war dieser:

Tag:	1.	2.	3.	3.	4.	6.	7.
Procent wirksames Chlor	0,054	0,026	0,021	0,016	0,013	0,005	0,000

Die Dämpfe des Chlors, Broms und Jods vermögen den Frosch rasch in eine Narkose zu versetzen, die sich von der durch Chloroform bewirkten nicht unterscheiden lässt.[1]) Langsames Einathmen von verdünntem Chlorgas erzeugt beim Warmblüter eine centrale

1) C. Binz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1880. Bd. XIII. S. 139.

Lähmung ohne Krämpfe[1]), ebenso das Einathmen oder Verschlucken von unterchloriger Säure aus dem Calcium- oder mit dem Natriumsalz.[2]) Ich versuchte, ob es möglich sei, ähnliche Zustände am Thier durch Einspritzen von Natriumhypochlorit zu bekommen.

Es war die bekannte aus Chlorkalk und Natriumcarbonat hergestellte Flüssigkeit. Sie reagirte alkalisch, roch stark wie Chlorkalk und bleichte Pflanzenfarben nach kurzer Zeit. Vor jedem Versuche wurde sie mit Arsenik und Jod titrirt.

Versuch XIV.

Kaninchen von 1300 g. Bekommt alle halbe Stunde von 12 Uhr an durch eine in die Jugularvene festgebundene Canüle 0,8 ccm jener Hypochloritlösung eingespritzt, jedesmal 0,00056 wirksames Chlor enthaltend.

Nach den ersten 6 Einspritzungen zeigt sich etwas Besonderes an dem Thiere nicht, ausser dass es ruhig dasitzt. Von da an wird das Athmen jagend, beim Laufen, wenn angestossen, taumelt das Thier und knickt mit den Beinen ein. Beim ruhigen Hocken ist der Kopf gesenkt. Am folgenden Morgen wird es todt gefunden.

Section: Kein oder doch nur fast verschwindendes Methämoglobin, die Organe sind normal roth, nur die Nieren tiefbraun. Der Harn alkalisch, braun, mikroskopisch voll Cylinder, die aus Blutkörperchen oder deren Trümmer bestehen. Die rothen Körperchen des Blutes vielfach missstaltet, in kleine Partikel zerlegt. Etwa ein Viertel aller Harnkanälchen, besonders der geraden, ist mit braunen Cylindern ausgefüllt, die aus theilweise zerstörten Blutkörperchen bestehen. Ebenso ist ein Theil der Malpighi'schen Knäuel mit der braunen Zerfallsmasse des Blutes erfüllt.

Die lange Dauer der inneren Einwirkung des Hypochlorits liess den Einwand zu, der Lähmungszustand sei möglicher Weise abhängig gewesen von der allmählich entstandenen Verstopfung der Nieren und der dadurch bedingten Urämie. In dem folgenden Versuche wurden deshalb von Anfang an grössere Gaben beigebracht.

Versuch XV.

Kaninchen (Lapinbastard) von 1600 g. Eine Canüle in die Jugularvene eingebunden.

11 h. 45 m. Einspritzung von 1 ccm, enthaltend an wirksamem Chlor 0,0017 g.

12 h. 15 m. Ebenso.

12 h. 30 m. Sitzt da mit gesenktem Kopfe.

2 h. 15 m. Hat sich erholt und ist anscheinend ganz normal.

2 h. 20 m., 2 h. 45 m. und 3 h. 15 m. dieselbe Einspritzung.

---

1) Binz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1880. Bd. XIII. S. 150. Ferner bei K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene. 1887. Bd. VII. S. 265.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII. S. 150.

3 h. 20 m. Liegt an eine Wand gelehnt halb auf der Seite.

4 h — m. Still auf einer Stelle kauernd, den Kopf gesenkt, die Augen fast geschlossen, die Athmung 80 in der Minute, der Puls 140, kräftig, eine entnommene Blutprobe beim Ausbreiten an der Luft hellroth.

Das Thier macht auf Mehrere, die es beobachten, den Eindruck der Betäubung, nicht aber den der Narkose wie etwa nach der Aufnahme von Chloroform.

Am folgenden Tage frisst es wieder, und es erholt sich bald vollkommen.

Da die Möglichkeit vorlag, dass die Trockensubstanz der Lösung infolge überschüssigen Natriumcarbonates zu reichlich sei und also eine einfache Salzüberladung des Thieres stattgefunden habe, wurde jene bestimmt und zu 14,8 Proc. gefunden. Das Thier hatte mithin in 3½ Stunden im Ganzen 0,74 g Natriumsalze bekommen, was die betreffenden Erscheinungen nicht gemacht haben kann. In den späteren Versuchen betrug die Trockensubstanz nur etwa die Hälfte.

Versuch XVI.

Kaninchen von 1480 g.

10 h. 33 m. Einspritzung von 1 ccm einer Lösung, die 0,0017 wirksames Chlor enthält, in die Jugularvene.

11 h. 3 m. Wiederholung mit 1,2 ccm, also enthaltend 0,002 Chlor.

Einige Minuten nachher, nachdem die Athmung gleich nach der ersten Einspritzung jagend geworden war, fällt das Thier auf die Seite, die Athemzüge werden flach und immer seltener, hören bald ganz auf, es entstehen Erstickungskrämpfe. Künstliche Ventilation vermag das Leben nicht zu erhalten.

Versuch XVII.

Kaninchen von 1620 g.

11 h. 35 m. Einspritzung von 1 ccm derselben Lösung wie vorher in die Vene, mit 0,0017 Chlor.

11 h. 40 m. Kauert in einer Ecke. Jagende Athmung.

12 h. 30 m. die nämliche Einspritzung von 0,0017 wirksamem Chlor.

Bald nachher Sinkenlassen des Kopfes, freiwillige Seitenlage, Abnahme der Athmung, Stillstand der Athmung, Krämpfe, Tod.

Versuch XVIII.

Junger Hund von 3400 g. Die Fussvene wird blossgelegt und mit der Canüle versehen.

10 h. 42 m. Einspritzung von 2 ccm einer Lösung, die 0,19 Proc. an wirksamem Chlor enthielt, also davon 0,0038 g.

11 h. 2 m. dasselbe.

11 h. 25 m. dasselbe.

Das Thier kauert in einer Ecke, ist nur schwer zu Bewegungen zu veranlassen, zittert am ganzen Leibe und hat die Augen halb geschlossen.

11 h. 55 m. ganz so wie vorher.

Wenn auch diese und einige andere Versuche, die ich wegen ihres ganz gleichen Verlaufes mitzutheilen unterlasse, mir zeigten, dass das Natriumhypochlorit nicht in der Weise wie Chloroform oder Chloralhydrat mit Sicherheit schlafmachend wirkte, so war die Lähmung der Nervencentren doch unverkennbar. Der Unterschied zwischen dem Hypochlorit und jenen bestand darin, dass von ihm ungleich früher das Athmungscentrum angegriffen wurde. Sind die Gaben des Hypochlorits schwach, so zeigt nur die allgemeine Stumpfheit des Thieres und das Schliessen der Lider die Lähmung der Centren an; sind sie stark, so greifen sie rasch auf das Athmungscentrum über und bewirken dessen baldige Lähmung. Bei diesem Verlauf kann man jedoch immer, falls die Gabe des Giftes nicht zu hoch gegriffen war, die Lähmung des Grosshirns der Lähmung des Athmungscentrums vorausgehen sehen, wie das z. B. im Versuche XVII sehr deutlich hervortrat. Im Versuche XV blieb die Athmungslähmung überhaupt aus.

Am einfachsten liegt es, sich die Zerlegung des Natriumhypochlorits im Organismus durch die Kohlensäure geschehend zu denken, von der diese Thätigkeit bekannt ist. Wir hätten dann den Vorgang: $2NaOCl + CO_2 = Na_2CO_3 + 2Cl + O$ und damit eine zureichende Erklärung dafür, dass die Vergiftung durch Natriumhypochlorit mit der durch Chlorate besonders in den Wirkungen auf das Blut und die Nieren so sehr übereinstimmt. Auch die Chlorate können nascirenden, activen Sauerstoff abgeben.[1])

Für die Nervencentren vollständig indifferente Kohlenstoffverbindungen können durch den Eintritt eines Halogens in ihr Molekül

1) C. Binz, Ueber Reduction des chlorsauren Kaliums. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1878. Bd. X. S. 153. — F. Marchand, Archiv f. patholog. Anat. u. s. w. 1879. Bd. LXXVII. S. 455 u. 488 und die späteren Abhandlungen. — J. v. Mering, Das chlorsaure Kalium, seine physiologischen, toxischen und therapeutischen Wirkungen. 1885.

Ich habe bei dieser Gelegenheit auch die früheren Versuche aus meinem Laboratorium selbst geprüft, die ergeben hatten, dass man durch Einsetzen eines Frosches in ein Bad von neutralem und sehr verdünntem Wasserstoffsuperoxyd diesen in eine reine Narkose versetzen kann. Vgl. Centralbl. f. klin. Med. 1884. S. 252. Die Thatsache ist richtig, aber ihre Deutung, die übrigens mit dem ausführlichen Hinweis auf die Nothwendigkeit einer genaueren Prüfung gegeben wurde, nicht zweifellos, denn ich fand regelmässig in den Fällen von ganz gelungener Narkose Gasembolien in den Gefässen. Daraus ergiebt sich die naheliegende Möglichkeit, dass das Grosshirn der Thiere der Blutzufuhr und damit seiner Reizbarkeit beraubt wurde. Dieses letzte braucht also keineswegs durch eine directe Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds auf die Zellen des Gehirns geschehen zu sein.

narkotische Eigenschaften erlangen.[1]) Den bisher bekannt gewordenen Beispielen hierfür habe ich zwei neue hinzuzufügen, über die ich hier zum Theil nach Versuchen von Dr. O. Heusler aus meinem Laboratorium berichte. Zunächst der Hexachlorkohlenstoff oder Perchloräthan, C_2Cl_6. Den flüssigen Tetrachlorkohlenstoff oder Perchlormethan hat Prothero Smith nach dieser Richtung untersucht und ähnlich dem Chloroform wirkend befunden, nur gefährlicher als dieses.[2]) Den Hexachlorkohlenstoff hat meines Wissens nur H. Eulenberg geprüft.[3]) Er stellte seine Versuche so an, dass er das Präparat trocken in einem Becherglas erhitzte und das Versuchsthier (Taube und Meerschweinchen) mit dem Kopfe da hinein hielt. Dabei zeigte sich eine deutliche narkotische Wirkung. Weil jedoch bei der trockenen Erhitzung eine Zersetzung des Präparates wahrscheinlich ist, weil ferner bei dieser Methode das Thier sehr bald zu wenig Sauerstoff und viele Kohlensäure einathmen muss, so schien es nöthig anders zu verfahren.

Der Hexachlorkohlenstoff ist ein farb- und geschmackfreies, kampherähnlich riechendes, in Wasser und Weingeist unlösliches Krystallpulver, das bei 185 schmilzt und zwischen 165 und 190 siedet. Sein Gehalt an Chlor ist 89,9 Proc. Unlöslich in Wasser. Olivenöl löst ihn etwas, und darin wurde er zunächst von uns beigebracht.

Versuch XIX.

Mittelstarkes Kaninchen. 2 g C_2Cl_6 in Olivenöl gelöst werden durch die Schlundsonde in den Magen gebracht. In den nächsten 5 Stunden ist nichts Auffallendes an dem Thiere wahrnehmbar, bald danach jedoch wird es schlaff, bleibt, wenn gestreckt, am Boden regungslos liegen und verweigert vorgehaltenes Futter. Die Zahl der Athemzüge ist auf ein Drittel gesunken. Das dauert so bis zum Abend. Durchfall ist hinzugekommen. Am folgenden Tage war das Thier wieder anscheinend gesund.

Versuch XX.

Junger Hund von 4500 g. 6 g C_2Cl_6 werden in Oel gelöst dem Magen einverleibt. Nach einer Stunde scheues Verhalten des sonst munteren Thieres. Es fährt beim geringsten Reiz zusammen. Lässt man es ungestört, so läuft es taumelnd und mit sogenanntem Hahnentritt umher. In den Nackenmuskeln entstehen Zuckungen. Sie nehmen später ab, und das Thier schläft wider sein sonstiges Verhalten mehrere Stunden. Wach geworden, hat es noch immer taumelnden Gang. Sehr weicher Koth.

---

1) A. Romensky, Ueber die physiologischen Wirkungen des Trichlorhydrins. Archiv f. d. ges. Physiol. 1872. Bd. V. S. 565.

2) Lancet 1867. I. p. 792.

3) Handbuch der Gewerbehygiene 1876. S. 403.

Versuch XXI.

Hund von 5000 g. Bekommt ebenso 8 g C_2Cl_6 in Süssmandelöl gelöst. Bald nachher noch 1/2 Liter Milch. Nach etwa 50 Minuten läuft er taumelnd umher und fällt oft wegen deutlicher Schwäche der Hinterbeine; hat etwas Durchfall. Noch später liegt er stumpf am Boden und bleibt liegen, wenn er angestossen wird. Am folgenden Tage ist er wieder wohl.

Versuch XXII.

Dasselbe Thier bekam mehrere Tage später 10 g, ebenfalls in Süssmandelöl, mit nachfolgender Milch. Eine Stunde lang blieb es ruhig, dann begannen Zuckungen der Beine, während es unfähig sich zu erheben am Boden lag. Das dauerte so unter ganz allmählicher Abnahme gegen 7 Stunden.

Ganz ähnlich verliefen vier andere Versuche. Als die Gabe bei einem Thier von 4400 g auf 12 g gesteigert wurde, trat bald heftiger Durchfall ein, während die Symptome des Ergriffenseins der Nervencentren nicht stärker waren, als in den übrigen Versuchen mit kleineren Gaben.

Versuch XXIII.

Einige Gramm Hexachlorkohlenstoff wurden in Aether aufgelöst, was leicht geschieht, und mit der Lösung wurde eine geräumige Glasglocke im Inneren ausgespült. Der Aether verdunstete sehr rasch, und als die letzte Spur seines Geruches verschwunden war, wurde ein Kaninchen unter die Glocke gesetzt, auf deren innerer Fläche sich nun eine Decke von Krystallen des Hexachlorkohlenstoffes befand. Das Thier verhielt sich hierbei gerade so, als ob es unter dem Einflusse von Chloroform stände, nur zog die Lähmung viel langsamer heran, als bei diesem. Auch schienen die Athemzüge früher an Zahl und Tiefe abzunehmen. Das Herz schlug mit anscheinend unveränderter Kraft weiter, vielleicht weniger häufig. An die Luft gebracht, erholte sich das Thier sehr bald.

Ein unter die Glocke gebrachtes Meerschweinchen wurde nur ruhig, zeigte aber in einer halben Stunde keine deutliche Lähmung.

Im Hinblick auf die Erfahrungen, die man mit dem Chloroform und dem Chloralhydrat gemacht hat, wurde gerade in den Fällen, die unter grossen Gaben verliefen, im Harn nach reducirender Substanz gesucht, aber keinmal mit Erfolg.

Tetrabromkohlenstoff CBr_4 wurde bisher auf eine etwaige narkotisirende Eigenschaft noch nicht untersucht. Ich verdankte das Präparat der Güte meines Freundes Wallach in Göttingen, der es nach einer neuen Methode dargestellt hatte.[1]) Es sind kleine tafelförmige Krystalle von weisslicher Farbe und eigenartigem Geruch. Sie sind unlöslich in Wasser, leicht löslich in Weingeist, ungemein

1) Annal. d. Chemie 1892. Bd. CCLXXV. S. 146.

flüchtig mit Wasserdampf und auch flüchtig im trockenen Zustande beim Liegen an der Luft. Schmelzpunkt 92—93, Siedepunkt bei 191. Ihr Gehalt an Brom beträgt 96,39 Proc.

Versuch XXIV.

Kaninchen von etwa 1300 g bekam 3 g mit Wasser fein zerrieben in den Magen. Sehr bald darnach Athmungsstillstand, der nur einer kräftigen künstlichen Athmung wich. Frisst nicht mehr, hockt ruhig an demselben Ort. Am nächsten Morgen noch erträgt es die Lagerung auf die Seite, erholt sich aber im Laufe des Vormittags scheinbar. Gegen 15 ccm Harn werden ausgedrückt, der eine stark saure Reaction hat. Das Thier verendet am folgenden Tage.

Section: Viel Bromkohlenstoff noch im Magen, der stark entzündet ist. Der obere Dünndarm ist ebenfalls entzündet, der untere mit Schleim gefüllt. Im Harn sind Spuren von Bromid nach der früher [1]) von mir benutzten Methode nachzuweisen.

Versuch XXV.

Junger Hund von 1620 g. 2 g CBr_4 mit Wasser zerrieben in den Magen. Wankt bald trunken einher, erbricht dann fortwährend und erholt sich binnen einigen Stunden vollständig.

Versuch XXVI.

Schwerer Kaninchenbock. 1 g CBr_4 mit Wasser verrieben und etwas Olivenöl nach in den Magen. Einige Minuten nach der Beibringung Stillstand der Athmung, die erst nach kräftiger künstlicher Ventilation wiederkehrt. Das Thier liegt nun ganz stumpf auf dem Bauche da. Erholt sich in 4—5 Tagen. Der Harn zeigte nur unsichere Spuren von Bromid.

Der auf die Einspritzung in den Magen erfolgende rasche Athmungsstillstand musste so gedeutet werden, dass der Tetrabromkohlenstoff anfänglich vom Magen und von der Speiseröhre aus, wo beim Herausziehen der Magensonde etwas hängen bleiben musste, durch die Körperwärme rasch verdampfte und damit eingeathmet wurde. Die künstliche Athmung unterhielt das Leben so lange, bis kein Bromkohlenstoff mehr der Schleimhaut auflag und bis auch wohl der im Magen vorhandene sich mit dem Mageninhalte genügend gemischt hatte. Diese Lähmung durch das Verdunsten zeigte sich gut in folgenden Versuchen:

Versuch XXVII.

Ein Frosch unter einer Glasglocke mit etwas CBr_4 zusammen war in 15 Minuten gelähmt und anscheinend leblos, erholte sich aber in mehreren Stunden wieder.

Ein ganz kleines Kaninchen unter einer geräumigen Glocke mit etwas

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 202.

CBr_4 zusammen zeigt in den nächsten Minuten die Erscheinungen beginnender Lähmung. Die Athmung wird immer seltener und schwerer, das Thier ist cyanotisch, verharrt herausgenommen in der Seitenlage, hat von Krämpfen oder sonstigen Reizerscheinungen keine Andeutung. Der Herzschlag zeigte keine wesentliche Aenderung.

Ausserhalb der Glocke liegend erholt es sich in etwa 5 Minuten bis zum etwas trägen Umherlaufen bald vollständig.

Wegen der grossen Flüchtigkeit des Tetrabromkohlenstoffs war es nicht nöthig, wie bei dem Hexachlorkohlenstoff dem Präparat eine breite Fläche zur Verdunstung zu geben; das Hineinstellen des offenen Standgefässes mit 2 cm grosser Oeffnung genügte.

Versuch XXVIII.

Zum Vergleichen der Wirkung der beiden festen, aber flüchtigen Körper, des Hexachlorkohlenstoffs und des Tetrabromkohlenstoffs, brachte ich zwei muntere Temporarien zusammen mit je 0,5 der Substanz unter zwei Glasglocken. Nennen wir das mit dem Chlorpräparate behandelte Thier C, das andere B.

Bei C zog die Lähmung langsam heran und war erst im Laufe von mehreren Stunden beendet. Herausgenommen erholte es sich rasch, nachdem es aber die ganze folgende Nacht unter der Glocke gesessen hatte, war es todt.

Bei B 15 Minuten nach dem Einsetzen erschwerte und langsame Athmung, nach weiteren 5 Minuten Stillstand. Erträgt herausgenommen die Rückenlage. Das Herz macht 36 Schläge in der Minute.

10 Minuten dauerndes Liegen an der Luft macht die Athmung wieder beginnen, und weitere 5 Minuten bewirken Erheben des Thieres aus der Rückenlage.

Einsetzen in die Glocke ruft die Lähmung sehr rasch wieder hervor. Nach längerem Liegenlassen darin und Herausnehmen zeigen sich fibrilläre Muskelzuckungen und tonischer Beugekrampf der Arme, ferner Opisthotonus. Erholt sich davon und bleibt leben.

Ein zweiter Versuch nahm einen ähnlichen Verlauf. Das Brompräparat erwies sich als das rascher wirkende. Das entspricht wohl seiner Flüchtigkeit und seinem hohen Gehalt an Brom, 96,39 Proc.

Dies sind die hauptsächlichsten Ergebnisse der hier mitgetheilten Versuche:

1. Die Jodide werden durch Kohlensäure so gelockert, dass schon der hinzutretende Luftsauerstoff aus ihnen Jod freimacht.

2. Jod kann inmitten alkalischer Lösungen Tage lang ungebunden bleiben, selbst wenn das Alkali im Ueberschusse vorhanden ist.

3. Chlor wird in einer Lösung von Natriumbicarbonat und Hühnereiweiss nur nach und nach zur festen Bindung und Unwirksamkeit gebracht.

4. Das unterchlorigsaure Natrium lähmt das Grosshirn und das Athmungscentrum. Gleich den Chloraten greift es das Blut und die Nieren an; die Lähmung der Nervencentren ist jedoch hiervon unabhängig.

5. Der Hexachlorkohlenstoff und der Tetrabromkohlenstoff sind ächte, dem Chloroform ähnliche Narcotica.

Zum Schlusse sei hier als vorläufige Mittheilung angefügt, was ich von Wirkung niederster Organismen auf Jodkalium gefunden habe. Ich sagte mir, da es oxydirende und reducirende Pilze gebe, müsse es unter jenen auch solche geben, die eine angesäuerte Lösung von Jodkalium ebenso gut gelb färben, d. h. den darin enthaltenen Jodwasserstoff zerlegen, wie das an der Luft sich oxydirende Pflanzenprotoplasma es thut.

Zuerst untersuchte ich, um in einem grösseren Material mich zu orientiren, die mir zur Hand befindlichen Schimmelpilze und den Milzbrandbacillus, dann einige andere pathogone Mikroorganismen, die Dr. W. Kruse dahier mir gütigst zur Verfügung gestellt hatte. Keiner aber gab mit Sicherheit die gesuchte Reaction. Ganz zuletzt stiess ich auf eine alte, trocken gewordene Cultur aus meinem Laboratorium, einen grünlichen Pilz, der auf Fleischpepton gewachsen war. Er zerlegte Jodwasserstoff augenblicklich. Der Versuch, ihn weiter zu pflanzen, da ich ihn bis auf einen winzigen Rest aufgebraucht hatte, misslang.

War meine Voraussetzung richtig, so musste der Essigpilz, das Mykoderma aceti, für meinen Zweck geeignet sein, denn seine Thätigkeit ist, den Sauerstoff der Luft zu activiren, d. h. in Form der Einzelatome auf den Alkohol zu übertragen.

Ein halbes Liter Münchener Bier wurde mit 10 ccm eines käuflichen trüben Essigs versetzt, zwei Tage im warmen Zimmer stehen gelassen und bis zur Bildung einer deutlichen Haut auf der Oberfläche in den Brütofen bei 37 Grad gebracht.

Nach viertägigem Stehen darin war die erwartete feine Pilzdecke gut entwickelt. Sie bestand aus den bekannten sehr kleinen, kurzen, abgerundeten Stäbchen. Neben ihnen hatte sich eine derbere Masse entwickelt, die aus grösseren ovalen Hefezellen bestand. Von jener zarten Pilzdecke wurde ein kleiner Theil mittelst eines Theelöffels sammt der Flüssigkeit abgehoben und in einem Porzellanschälchen mit Jodkalium und frischem Kleister gemengt. Ein Tropfen Essigsäure hinzugefügt gab augenblicklich eine röthliche Färbung rund um ihn her, die binnen 10 Secunden in gesättigtes Blau überging.

Es lag nahe, daran zu denken, dass diese rasche Zerlegung des vorhandenen Jodwasserstoffs durch das Pilzgemisch eine Thätigkeit der sauerstoffübertragenden Bacillen sei, woraus der Rasen bestand. Ich kochte zur Prüfung dessen eine zweite gleichgeartete Probe fünf Minuten lang und versuchte nun die Reaction. Sie gelang wider Erwarten ebenso gut wie vorher mit dem nicht gekochten Präparate, woraus zu schliessen war, dass sich in der Flüssigkeit ein durch die Siedehitze nicht zerstörbarer Körper befand, dem die Fähigkeit der Oxydirung des Jodwasserstoffes zu Wasser und Jod zukam.

Dieser Körper war freilich erst durch die Gährung, also wohl durch den Mikroorganismus, entwickelt worden, denn das betreffende Bier und der zugesetzte Essig selbst gaben keine Spur der Reaction.

Die Gährungsflüssigkeit blieb zugedeckt im Zimmer bei gewöhnlicher Wärme stehen. Am folgenden Tage gab sie noch die Reaction, jedoch schwächer als beim ersten Male. Am zweiten Tage erschien keine Andeutung der Reaction mehr, obschon der Pilzrasen eine Aenderung nicht erkennen liess. Der den Jodwasserstoff sofort zerlegende Körper war also verschwunden, weiter oxydirt oder sonstwie gebunden worden. Wäre es beispielsweise ein Nitrit gewesen, so konnte ein Nitrat daraus geworden sein.

Es giebt also Mikroorganismen, die, sei es auch nur mittelbar, im Stande sind, angesäuertes Jodkalium augenblicklich zu freiem Jod zu zerlegen.

Ich gedenke diese Untersuchung weiterzuführen.

H. Dreser, Assistent des Pharmakologischen Instituts zu Bonn, hat mir die nachstehende Abhandlung übergeben, um sie hier einzureihen oder anzufügen, da ihr Inhalt ebenfalls sich auf pharmakologische Eigenschaften der Halogene bezieht und mit früheren experimentellen Abhandlungen von mir zusammenhängt.

Pharmakologische Unterschiede der Halogene in ihren Sauerstoffsäuren lassen sich leicht nachweisen, wenn man die Natriumsalze der Chlor-, Brom- und Jodsäure mit einander vergleicht; stets erweist sich bei den verschiedenen Versuchsanordnungen das Jodat als das giftigste, etwas schwächer wirkt das Bromat, und im Vergleich zum Jodat ist die Giftigkeit des Chlorats nur sehr gering.

Berücksichtigt man die Temperaturen, bei denen sich die krystallisirten chemisch reinen Salze zu zersetzen beginnen, so würde man geneigt sein, von den Jodaten die geringste Giftwirkung zu erwarten, denn das Kaliumjodat ist weit beständiger als das Kaliumbromat und das Chlorat. Ersteres schmilzt erst bei 560° C. unter

Zerlegung in KJ und Sauerstoff, während die Kaliumbromatkrystalle schon über 350° C. unter stürmischer Abgabe von Sauerstoff zu KBr werden, Kaliumchlorat bei 332° C. unter mässiger Sauerstoffabgabe in KCl und überchlorsaures Kalium übergeht.

Wesentlich anders zeigt sich aber die Zersetzbarkeit der halogensauerstoffsauren Salze im gelösten Zustande gegenüber dem festen; in Lösung sind offenbar die Jodate am reactionsfähigsten, wofür ich einen interessanten thermochemischen Beleg finde bei Horstmann (Lehrb. d. physikal. u. theoret. Chemie. 1885. S. 587), denn Jodwasserstoff und Jodsäure, die sich in wässriger Lösung gegenseitig zersetzen nach der Gleichung $5HJ + HJO_3 = 3H_2O + 3J_2$, entwickeln bei dieser Reaction 83,4 Calorien; auch bei den entsprechenden Bromverbindungen verläuft die Reaction noch exothermisch unter Entwicklung von 50,8 Calorien; Chlorwasserstoff und Chlorsäure könnten dagegen nur unter Absorption von 15,5 Calorien dieselbe Zersetzung eingehen, wenn sie in verdünnter Lösung zusammentreffen.

In einer eingehenden physikalisch-chemischen Studie von O. Burchard „Ueber die Oxydation des Jodwasserstoffs durch die Sauerstoffsäuren der Salzbildner“ (Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. II, S. 796) zeigte sich eine sehr grosse Verschiedenheit der Reactionsgeschwindigkeit und der damit verknüpften Dauer bei der Oxydation des Jodwasserstoffs durch HJO_3, $HBrO_3$ und $HClO_3$.

„Betrachten wir bei der Jodsäure das Gemisch mit $^1/_{500}$, bei der Bromsäure das mit $^1/_{50}$ und bei der Chlorsäure das mit $^1/_5$-normaler Lösung, so sieht man, dass 5,5 Aequivalent Jod durch Jodsäure bereits nach einer Stunde, 3,7 Aequivalent Jod durch Bromsäure trotz der 10fachen Concentration erst nach 18 Stunden und endlich bei abermals der 10fachen Concentration durch Chlorsäure nach 18 Tagen noch nicht 0,2 Aequivalent Jod abgeschieden wurden. Es ist dies um so überraschender, als unter anderen Verhältnissen die Beständigkeit der drei oxydirenden Säuren gerade in dem umgekehrten Verhältnisse steht, wie ihre hier untersuchte Fähigkeit, den Jodwasserstoff zu oxydiren.“

Man kann durch einen einfachen Versuch die verschiedene Oxydationsgeschwindigkeit der drei halogensauerstoffsauren Salze in angesäuerter Lösung ad oculos demonstriren, indem man beispielsweise die $^1/_{10}$ Normallösungen von chlor-, brom- und jodsaurem Natrium mit ebenso viel $^1/_{10}$ normaloxalsaurer und gleichviel überschüssiger Jodkaliumlösung versetzt. Die Jodatmischung wird sofort dunkelbraun, die Bromatmischung etwas weniger intensiv, ihre dunkle Farbe nimmt aber weiter zu, so dass sie nach etwa 10 Minuten der des Jodatgemisches gleich geworden ist; die Chloratmischung zeigt dagegen nach mehreren Stunden noch keine Gelbfärbung, selbst wenn

man statt der $^1/_{10}$ Normaloxalsäure eine mehrfache Säuremenge zusetzt. Das Ausbleiben der Reaction bei dem Chloratgemisch kann also nicht an einer zu geringen Menge freigemachter Chlorsäure liegen, wenn auch die Stärke der Chlorsäure, wie aus ihrer elektrischen Leitfähigkeit zu entnehmen, derjenigen der Salzsäure gleich ist, während die Oxalsäure ungefähr nur ein Fünftel so stark ist wie die Salzsäure. Bezieht man auf HCl und $HClO_3$ = 100 Proc. die Stärke der $HBrO_3$ und HJO_3, so ergiebt sich diese aus der elektrischen Leitfähigkeit für die $HBrO_3$ = 98 Proc. und für die HJO_3 = 93 Proc.; die geringe Differenz von 7 Proc. zwischen Chlor- und Jodsäure ist durch das Uebersäuern mit dem Mehrfachen der beim Bromat- und Jodatgemisch verwendeten Oxalsäuremenge mehr als übercompensirt. Trotzdem im letzteren Falle weit mehr Chlorsäuremolecüle in Freiheit gesetzt waren, als bei der Bromat- und Jodatmischung, war die Oxydation des Jodwasserstoffs fast Null, offenbar weil die Reactionsfähigkeit des Sauerstoffs in der Form der Jodsäure und auch der Bromsäure sehr viel grösser ist, als in der Form der Chlorsäure.

Mit dieser grösseren Reactionsfähigkeit des jodsauren Natriums stimmt auch sein pharmakologisches Verhalten. Hefemischungen, worin die Halogensauerstoffsalze zu $^1/_{10}$ normal gelöst sind, hören mit jodsaurem Natrium bereits nach 3—4 Stunden auf zu gähren [1]), während solche mit bromsaurem Natrium fast nur ein Drittel der von der Controlprobe ohne Zusatz entwickelten Kohlensäure produciren; die mit chlorsaurem Natrium angesetzte Mischung blieb erst nach etwa 18 Stunden merkbar in ihrer Kohlensäureentwicklung hinter der Controlprobe zurück.

Unter den nur sehr schwer löslichen Kaliumsalzen der Ueberchlor-, Ueberbrom- und Ueberjodsäure zeigte das überjodsaure Kalium ebenfalls einen sehr deutlichen hemmenden Einfluss auf die Gährung, trotzdem von diesem Salz nur eine sehr schwache Lösung zur Anwendung kommen konnte, da sich 1 Theil erst in 290 Theilen Wasser löst.

Ferner lässt sich an Fischen der grosse Unterschied zwischen chlorsaurem, bromsaurem und jodsaurem Natrium leicht demonstriren. In $^1/_{10}$ Normallösung dieser Salze war der Fisch in 1,98 proc. jodsaurem Natrium bereits nach 3 Stunden 15 Minuten todt, der in 1,51 proc. bromsaurem Natrium nach ungefähr 20 Stunden, während der in dem 1,06 proc. chlorsauren Natrium schwimmende Fisch selbst

1) Die fäulnisswidrige Kraft des jodsauren Natriums wurde von C. Binz gezeigt und als ursächlich zuerst von dem Sauerstoff abhängend erläutert. Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1878. Bd. VIII. S. 329.

ch 30 Stunden noch keine Einwirkung erkennen liess und ins ıssin zurückgesetzt wurde.

Injicirt man Fröschen (Temporaria) je 0,05 der drei Salze, so tt nach spätestens 6 Stunden bei dem Jodatfrosch der Tod ein, bei m Bromatfrosch nach etwa 20 Stunden; bei beiden waren Verftungserscheinungen vorausgegangen, wie sie nach narkotischen [1] ıbstanzen beobachtet werden. Der mit 0,05 chlorsaurem Natrium jicirte Frosch blieb intact. Bei Esculentafröschen entwickeln sich e Vergiftungserscheinungen rascher und intensiver als bei Temporien. Methämoglobin war nach der Jodatvergiftung spectroskopisch cht nachweisbar. Zu den Versuchen am Warmblüter dienten ausbliesslich Kaninchen. Während dieselben, wie bekannt, erst durch assive Dosen chlorsauren Natriums zu Grunde gehen, sterben sie t schon nach subcutaner Injection von 0,4 Natriumbromat unter ꞉deutender Abnahme der Körpertemperatur. Auffallend war, dass ꞉r Tod erst ziemlich spät, manchmal erst 36 Stunden danach erlgte. Gelegentlich gelang es, in dem Harn der Kaninchen noch was unverändertes Bromat nachzuweisen. Bezüglich des Natriumdates ist durch die früheren Versuche von Binz die tödtliche Gabe . ungefähr 0,1 erkannt worden.

Auch in diesen Zahlen für die letalen Gaben zeigt sich wiederum e ausserordentlich viel energischere Wirkung der Jodate gegenüber ꞉rjenigen der Bromate und Chlorate und der im Vergleich hierzu ır geringfügigen der Chlorate.

Nach dem über das chemische Verhalten der drei Halogensaueroffsäuren eingangs dieses Abschnittes Ausgeführten ist der Schluss ohl berechtigt, dass die pharmakologischen Eigenschaften dieser ìuren mit ihrer verschiedenen Reactionsfähigkeit als oxydirende gentien in ursächlichem Zusammenhange stehen müssen.

1) C. Binz, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. VIII. S. 321 ff.

XIII.

Aus der Universitätsabtheilung des Bezirkshospitals des Prof. K. Dehio zu Dorpat.

Experimentelle Studien über den Ursprungsort einiger klinisch wichtiger toxischer Krampfformen.

Von

Dr. P. Turtschaninow,

Assistent an der Hospitalklinik zu Dorpat.

Den tieferen Einblick in das Wesen und die Genese der epileptischen und epileptiformen Krämpfe, welchen uns die in ununterbrochener Reihe fortgesetzten experimentellen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte eröffnet haben, verdanken wir hauptsächlich dem Umstande, dass wir im Stande sind, einerseits durch künstliche Erregung des Gehirns, und speciell einzelner Abschnitte desselben, epileptiforme Krämpfe willkürlich hervorzurufen, und andererseits durch die Zerstörung resp. die Abtrennung einzelner Theile und Abschnitte des Gehirns von der übrigen Masse des Centralnervensystems die Bedeutung der zerstörten oder abgetrennten Theile für die Entstehung der epileptiformen Krämpfe zu erkennen. Wenn wir durch die elektrische oder chemische Reizung der Hirnrinde mit vollkommener Sicherheit epileptiforme Krämpfe hervorzurufen vermögen und andererseits diese Krämpfe durch eben diese Mittel nicht erzeugt werden können, wenn die motorischen Rindenpartien künstlich entfernt oder zerstört worden sind, so lässt sich nichts gegen den Schluss einwenden, dass die künstlichen epileptiformen Krämpfe ihre Entstehung der Erregung eben dieser motorischen Rindenpartien verdanken. Diese Schlussfolgerung gelangt in der That zu immer allgemeinerer Anerkennung, zumal sie durch eine Menge klinischer Thatsachen — ich erinnere nur an das Auftreten epileptischer Anfälle bei localen Erkrankungen der motorischen Hirnrinde — aufs Wirksamste gestützt wird.

Angesichts der reichen Ergebnisse, welche die soeben angeführte Versuchsmethode für die Lehre von den epileptischen Krämpfen ge-

fert hat, liegt es nahe, den Versuch zu machen, auch die Genese derer Krampfformen auf demselben Wege einer experimentellen ıtersuchung zu unterwerfen. Es fragt sich nur, welche Mittel wir sitzen, um künstlich solche andere Krampfformen zu erzeugen. er bieten sich uns aufs Bequemste die sogenannten Krampfgifte r. Man braucht nur einmal das wechselreiche Spiel der Krämpfe ıes mit Santonin oder Carbolsäure vergifteten Hundes beobachtet haben, um zu bemerken, dass die Krämpfe nicht nur je nach m angewandten Gift ein sehr verschiedenes Aussehen zeigen, sonrn dass auch das Krampfbild, welches nach der Einverleibung des ıen oder des anderen Giftes auftritt, sich aus einer Summe einner charakteristischer, unter sich verschiedener Züge zusammenzt. So sehen wir, um bei den angezogenen Beispielen zu bleiben, e das Versuchsthier nach einer Vergiftung mit Santonin von typiıen Anfällen allgemeiner epileptiformer Convulsionen ergriffen wird. ese Anfälle folgen sich in grösseren oder geringeren Pausen, während lcher das Thier jedoch nicht vollkommen ruhig ist; vielmehr sieht ın auch während dieser Pausen, wie der ganze Körper des Thieres ötzlich zusammenfährt und durch blitzartige Contractionen der genmten Musculatur in stossweise Erschütterungen versetzt wird. i der Vergiftung mit Carbolsäure dagegen fällt vor allen Dingen f ein Schaudern und Zittern aller Muskeln, ein Tremor des ganzen irpers, welcher bis zum Tode des Thieres oder doch so lange anuert, als man den Intoxicationszustand auf einer gewissen Höhe ıält. Gleichzeitig sind aber einzelne uncoordinirte Muskelzuckungen rhanden, die das Thier nicht zur Ruhe kommen lassen, und endh bemerkt man auch unwillkürliche, aber durchaus coordinirte und sociirte Bewegungen, durch welche das gesammte Krampfbild ein ır buntes wird.

Ich habe mit diesen kurzen Angaben durchaus nicht eine erıöpfende Beschreibung der Santonin- resp. Carbolsäurekrämpfe ɔen wollen, sondern beabsichtige nur, darauf hinzuweisen, wie sich s dem gesammten Bilde der Krämpfe sehr wohl einzelne Züge liren und einer gesonderten Beobachtung unterwerfen lassen. Wir sitzen in der Intoxication mit Krampfgiften also ein Mittel, um sehr rschiedenartige Krampfformen hervorzurufen, und es liegt nahe, zu tersuchen, ob diese Krampfformen durch Unterschneidung und Abnnung grösserer oder geringerer Abschnitte des Centralnerventems in ähnlicher Weise modificirt, resp. unterdrückt werden können, e das bei den epileptiformen Krämpfen nach Entfernung der Hirnde der Fall ist.

Wenn, wie vorauszusehen, derartige Versuche ein positives Resultat ergeben sollten, so erhalten wir durch sie die Möglichkeit, den Ursprungsort der untersuchten Krampfform zu erkennen, d. h. zu bestimmen, welche Theile des Centralnervensystems, durch die Intoxication gereizt oder erregt, die betreffende Krampfform hervorrufen.

Wenn man z. B. durch Carbolsäure mit ausnahmsloser Regelmässigkeit neben anderen Krampfformen, auf die es hier nicht weiter ankommt, auch Tremor erzeugen kann und dieser Tremor auch bei solchen Thieren zu Stande kommt, bei denen vor der Vergiftung die motorische Hirnrinde entfernt worden ist, so gestattet uns das den Schluss, dass der Tremor jedenfalls nicht von der motorischen Hirnrinde erzeugt wurde. Wenn ferner bei solchen Thieren, denen vorher das Rückenmark oder die Hirnschenkel durchschnitten wurden, der Tremor durch Carbolsäure nicht mehr erzeugt werden kann, obgleich die sonstigen Muskelzuckungen und die coordinirten Krampfbewegungen ebenso eintreten, wie beim unverletzten Thier, so folgt daraus, dass der Tremor durch die toxische Erregung solcher Hirnpartien hervorgerufen wird, die oberhalb der Grosshirnschenkel, also im Grosshirn ausserhalb der motorischen Rindenregion gelegen sein müssen.

Diese Ueberlegungen waren es, welche Herrn Prof. Dr. Karl Dehio, meinen hochverehrten Lehrer und Chef, veranlassten, mir die vorliegende experimentelle Arbeit vorzuschlagen.

Es musste also zunächst durch Versuche am unverletzten Thier festgestellt werden, was für Formen von Krämpfen durch ein gegebenes Krampfgift sich mit Sicherheit und Regelmässigkeit erzeugen lassen. Aus dem oft bunten Bilde der toxischen Krämpfe sollten dann einzelne Krampfformen, womöglich solche, die klinische Vergleiche und Rückschlüsse auf die menschliche Pathologie gestatten, besonders ins Auge gefasst werden. Um nun den Ursprung dieser besonderen Krampfformen festzustellen, sollten die krampferregenden Gifte endlich solchen Thieren einverleibt werden, an denen grössere oder geringere Partien des Nervensystems durch Unterschneidung aus ihrem normalen Zusammenhang herausgelöst waren. Je nachdem, ob nun diese Krampfform bei den so operirten Thieren noch erzeugt werden konnte oder nicht, musste sich der Entstehungsort derselben feststellen lassen.

Ich habe zu meinen Versuchen das *Natr. santonicum,* die *Carbolsäure* und das *Physostigminum sulfuric.* benutzt. Aus dem Vergiftungsbilde, das durch Natr. santonic. erzeugt wird, habe ich speciell die *epileptiformen Krämpfe* und das *blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers* ins Auge gefasst; die Carbolsäure benutzte ich zur Unter-

suchung der durch dieses Gift erzeugbaren *isolirten Muskelzuckungen* und des *Tremor*, die Vergiftung mit Physostigmin. sulfur. wandte ich an, um das für dieses Gift charakteristische *Muskelflimmern* künstlich zu erzeugen und zu untersuchen.[1])

Der Gang meiner Untersuchungen war nun folgender: Zunächst machte ich mich mit dem Vergiftungsbilde bekannt, welches durch Natr. santonicum, Carbolsäure oder Physostigmin. sulfur. bei Thieren mit unverletztem Nervensystem hervorgerufen wird. Ich habe stets vor Beginn des Experiments an den Thieren die Tracheotomie ausgeführt, um die durch Glottisschluss oder die Anspannung der Bauchpresse zu befürchtenden Störungen zu vermeiden, und dann das Gift durch die V. jugularis in frischer, wässeriger Lösung in die Blutbahn gespritzt. Ich benutzte das Natr. santonicum in 30 proc. erwärmter Lösung, die Carbolsäure in 4—5 proc. und das Physostigmin. sulfuric. in 0,1—0,01 proc. Lösung. Nachdem ich mich mit den Krampfbildern bekannt gemacht hatte, habe ich bei meinen Versuchsthieren zunächst die eine oder die andere der nothwendigen Unterschneidungen oder Durchschneidungen am Nervensystem vorgenommen und zwar die einseitige oder doppelseitige Abtrennung der motorischen Rindenpartie (Gyrus sigmoideus) für Rumpf und Extremitäten, oder die einseitige, resp. doppelseitige Durchschneidung der Grosshirnschenkel, oder die quere Durchtrennung des Rückenmarks, oder endlich die Durchschneidung des N. ischiadicus und des N. cruralis der einen hinteren Extremität ausgeführt. Die Unterschneidung der Hirnrinde und die Durchschneidung der Grosshirnschenkel geschah natürlich nach vorheriger Trepanation. Die Durchschneidung des Rückenmarks nahm ich stets in der Höhe des V. Brustwirbels vor nach Resection des hinteren Wirbelbogens und Eröffnung des Rückenmarkkanals; durch eine so tiefe Durchschneidung des Rückenmarks erlangte ich den Vortheil, die Wirkung des Giftes auf die gelähmte hintere Körperhälfte mit der Wirkung auf die vorderen nicht gelähmten Partien vergleichen zu können. Nachdem die Thiere sich von diesen eingreifenden und leider auch sehr qualvollen Operationen, die ich durch vorhergehende Morphiuminjectionen zu lindern suchte, so weit erholt hatten, dass der Puls wieder gut und die Athmung regelmässig war, wozu sie meist 1—2 Stunden bedurften, wurde ihnen das betreffende Gift in die V. jugularis in wiederholten Dosen injicirt. Meistens setzte ich die Injectionen bis zum Tode des Thieres fort und beobachtete

1) Diese Bezeichnungen sind zum Theil von Prof. Dehio und mir ersonnen worden. Sollten treffendere vorgeschlagen werden, so sind wir gern bereit, dieselben zu acceptiren.

nun die Modificationen, welche das Krampfbild bei den so operirten Thieren darbot. Das Nähere geben meine Versuchsprotokolle.

Es ist nun meine Aufgabe, zunächst die Krämpfe zu beschreiben, welche an den Thieren mit unverletztem Nervensystem zu Stande kommen. Ich glaube diese Beschreibung am anschaulichsten und besten geben zu können, wenn ich hier als Beispiele zunächst einige Protokolle an nicht operirten Thieren hersetze.

a) *Beschreibung der durch Santonin bewirkten Krämpfe.*

Versuch I.

Ein mittelgrosser Hund von 7500 g Körpergewicht erhält um 2 h. 55 m. subcutan 0,1 Morph. mur.

Es sind keine Abnormitäten am Hunde wahrnehmbar. R. — 12; P. — 80.[1])

3 h. 10 m. Tracheotomie; Präparation der V. jugular. sin. und Einbinden der Gefässcanüle.

3 h. 30 m. Der Hund ist gut narkotisirt.

5 h. 15 m. Der Hund hat sich erholt; die Pupillenweite nimmt zu; die Sehnenreflexe normal. R. — 44; P. — 64.

5 h. 18 m. 0,05 Natr. santon.

Nach 3 Min. erfolgt eine Streckung der Vb.[1]), in welcher dieselben verharren; dasselbe spielt sich im linken Hb.[1]) ab. Das rechte Hb. ist flectirt und adducirt. Pupillen mittelweit.

5 h. 25 m. 0,1 Natr. santon.

Es treten vorübergehende Streckbewegungen in den Hb. auf.

5 h. 32 m. Der Hund macht spontane Bewegungen mit den Hb.; R. — 24; P. — 48, voll und kräftig; Gurren im Leibe.

5 h. 35 m. 0,2 Natr. santon.

Der Hund liegt auf der rechten Seite, blinzelt ab und zu mit den Augenlidern und sieht sich um; die Vb. bleiben tonisch gestreckt; in den leicht flectirten Hb. erfolgen in kurzen Intervallen vorübergehende Streckbewegungen; Reflexe erhöht; Pupillen mittelweit.

5 h. 50 m. Sehr heftiger spontaner Streckkrampf in allen Extremitäten; der Krampf dauert circa 20 Secunden; R. — 32; P. — 48, voll und kräftig.

5 h. 54 m. 0,4 Natr. santon.

6 h. — m. Wiederum heftiger Streckkrampf in allen Extremitäten gleichzeitig. Der Hund ist bei Bewusstsein und macht willkürliche Bewegungen mit den Augen, fixirt den Experimentator und blinzelt mit den Lidern; er ist etwas matt, aber erhebt auf Anrufen den Kopf. Bei der leisesten Berührung des Körpers treten sofort Streckkrämpfe in allen Extremitäten auf; ab und zu stemmt er das linke Vb. gegen die Kopffessel und versucht, auf der rechten Seite liegend, sich derselben zu entledigen.

Bei abermaliger Berührung eine neue heftige Streckung der Extremitäten, welche sich in den Vb. erhält, während die Hb. wieder in die

---

1) R. = Respiration; P. = Puls; Vb. = Vorderbein; Hb. = Hinterbein.

Flexionsstellung zurücksinken. Nach kurzer Pause erfolgt ein spontaner Streckkrampf in allen Extremitäten gleichzeitig, aber nicht mit so grosser Heftigkeit.

6 h. 4 m. 0,4 Natr. santon.

Die erwähnten Streckkrämpfe wiederholen sich spontan in derselben Weise; ab und zu werden in den Hb. andeutungsweise Flexions- und Adductionsbewegungen ausgeführt.

6 h. 11 m. *Der Hund fährt plötzlich, wie vom Blitz getroffen, zusammen, indem die gesammte Musculatur des Rumpfes und der Extremitäten plötzlich und gleichzeitig in einem allgemeinen Ruck contrahirt wird und der gesammte Körper vom Experimentirbret aufschnellt.* Ich werde dieses Phänomen im Folgenden als allgemeines *blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers* bezeichnen.

Die Pupillen sind weit, der Blick bei stark erweiterter Lidspalte starr. Durch diese plötzliche Bewegung kommt der Hund in die Bauchlage, verharrt kurze Zeit in derselben, während leichte zuckende Bewegungen um die Augen sichtbar werden. Die R. sistirt momentan während des plötzlichen blitzartigen Zusammenfahrens und nimmt dann wieder ihren Fortgang, während die Lidspalte sich etwas verengt und die Weite der Pupillen sich verringert. Reflexe stark erhöht; das Thier fährt bei der leisesten Berührung mit dem ganzen Körper zusammen.

6 h. 16 m. 0,4 Natr. santon.

Vb. tonisch gestreckt, Hb. leicht flectirt und adducirt. Blinzeln mit den Augenlidern. R. — 28; P. — 52.

6 h. 25 m. 0,6 Natr. santon.

Die Extremitäten unverändert; sie setzen passiven Bewegungen einen mässigen Widerstand entgegen. Die Ruthe wird einmal gestreckt und dann wieder zwischen die Beine gezogen.

6 h. 43 m. 0,6 Natr. santon.

In den Hb. wiederholt klonische Zuckungen. R. — 32; P. — 64, voll und kräftig.

6 h. 55 m. Auch in den Vb. werden klonische Zuckungen sichtbar.

7 h. — m. 0,4 Natr. santon.

Vereinzelte klonische Zuckungen zuerst im linken Hb., darauf im gleichnamigen Vb. Sie häufen sich und werden intensiver, breiten sich auf die Nackenmusculatur aus und schliessen mit einem kurzdauernden Streckkrampf in allen Extremitäten.

7 h. 7 m. Es bestehen Perioden von leichten klonischen Krämpfen, während welcher die Vb. in einen schwachen Extensionskrampf übergehen, und Perioden von stärkeren Zuckungen, wobei heftige klonische Stösse den ganzen Körper erschüttern, welche mit einem lebhaften Streckkrampf aller Extremitäten enden.

7 h. 10 m. Es erfolgt wieder *blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers*, welches einen *spontanen epileptiformen Anfall einleitet. Derselbe beginnt mit einem heftigen tonischen Krampf der Extremitäten und Opisthotonus und geht dann in klonische Krämpfe des ganzen Körpers über. Der Anfall ist vergesellschaftet mit Pupillenerweiterung, welche sich bei Lichteinfall nicht verändert, mit Respirationsstillstand und Harnentleerung.*

Der Anfall schliesst mit Laufbewegungen in den Hb., Wiederbeginn der Athmung und Verengerung der Pupillen.

Während bald darauf wieder ein schwacher Streckkrampf in den Vb. auftritt und klonische Zuckungen in den flectirten Hb. bestehen, erfolgen in der Lidmusculatur zuckende, klonische Muskelcontractionen, während welcher die Hb. in einen Streckkrampf übergehen. Derselbe lässt bald nach und macht leichten klonischen Zuckungen in den Hb. Platz, auf welche wieder ein kurzer tonischer Streckkrampf in den Hb. folgt; zum Schluss durchfahren noch einige klonische Zuckungen die Rumpfmusculatur und die Augenlider.

7 h. 15 m. Alle Extremitäten sind schlaff; die Vb. durchfahren vereinzelte klonische Zuckungen. Sehnenreflexe erhöht.

Der Hund erhebt, auf der Seite liegend, den Kopf; das Auge ist weit geöffnet, die Pupillen stark erweitert.

7 h. 29 m. Erbrechen flüssiger Massen; das Thier leckt die Schnauze mit der Zunge und ist matt. R. — 28; P. — 76.

7 h. 34 m. Nach einer kurzen Pause treten wieder in allen Extremitäten Streckkrämpfe auf, welche nur kurze Zeit anhalten.

7 h. 39 m. 0,5 Natr. santon.

Das Thier ist unruhig und erhebt wiederholt den Kopf; die Pupillen, welche inzwischen enger geworden waren, erweitern sich wieder; leichte klonische Zuckungen durchfahren die Extremitäten.

7 h. 46 m. Die Extremitäten sind schlaff, gehen aber bei Berührung in einen Streckkrampf über, welcher sich bald darauf auch spontan wiederholt; gleich darauf *blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers.*

7 h. 50 m. 0,5 Natr. santon.

Klonische Zuckungen im Facialis und gleich darauf in den Hb.

7 h. 53 m. Während die R. tief und hörbar vor sich geht und wiederholt klonische Zuckungen im Facialis auftreten, werden alle Extremitäten und der Nacken von einem tonischen Muskelkrampf befallen. Darauf tritt eine relative Ruhe ein, in welcher nur einzelne klonische Zuckungen den Zygomaticus und Orbicularis befallen; diese Zuckungen breiten sich auf die Extremitäten aus. Nach kurzer Pause *blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers.*

8 h. — m. 0,5 Natr. santon.

Neben den klonischen Krämpfen in den Extremitäten und der Gesichtsmusculatur wird das Thier jetzt häufiger vom *blitzartigen Zusammenfahren des ganzen Körpers befallen.*

8 h. 8 m. 0,75 Natr. santon.

8 h. 25 m. 1,0 Natr. santon.

Die klonischen Krämpfe haben sich über den ganzen Körper ausgebreitet.

8 h. 28 m. Spontaner *epileptiformer Anfall.* Er beginnt nach schwachen klonischen Zuckungen mit einem Streckkrampf der Extremitäten, tonischem Krampf der Hals-, Nacken- und Rumpfmusculatur und geht, während die R. sistirt und die Pupillen ad maximum erweitert sind, in klonische Krämpfe des ganzen Körpers über. Salivation begleitet den Anfall.

Da die R. bedenklich lange unterbrochen bleibt, werden künstliche Athembewegungen gemacht. Dieselben sind aber ohne Erfolg, und so tritt der Exitis letalis ein.

Das Bild der Vergiftung mit Santonin setzt sich hier wie in allen übrigen Versuchen, die ich gemacht habe, aus vorwaltend tonischen Streckkrämpfen der gesammten Körpermusculatur zusammen, die von *typischen epileptiformen Anfällen* und von *blitzartigem Zusammenfahren des ganzen Körpers* unterbrochen werden.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Autoren, welche die Krämpfe nach der Santoninvergiftung besprechen, dasselbe Bild von denselben entwerfen, wie es sich in dem vorstehenden Versuche wiederspiegelt (vgl. Manns[1]), Edm. Rose[2]), Th. Krauss[3]), P. Becker[4]), L. Henneberg[5]), Berkholz[6]) u. A. Speciell möchte ich aus eigener Anschauung hervorheben, dass die durch Santonin bewirkten epileptiformen Anfälle in der That vollkommen übereinstimmen mit denjenigen, welche wir durch Reizung der Hirnrinde mit dem faradischen Strom bewirken können.

Versuche, den centralen Ursprungsort der epileptischen Krämpfe und des blitzartigen Zusammenfahrens des ganzen Körpers zu bestimmen, sind bis jetzt nicht gemacht worden; nur Berkholz (l. c.), welcher übrigens seine Experimente zu ganz anderen Zwecken anstellte, hat gelegentlich constatirt, dass der epileptiforme Clonus bei Santoninvergiftung fortfällt, wenn die motorische Hirnrinde entfernt wird.

b) *Beschreibung der durch Carbolsäure bewirkten Krämpfe.*

Versuch II.

Ein kleiner, sehr lebhafter Hund von 3500 g Körpergewicht erhält um 10 h. 45 m. subcutan 0,02 Morph. mur.; R. — 14; P. — 44. Die Pupillen sind gleich, etwas verengt, reagiren auf Lichtreize; Reflexe normal. Im Uebrigen zeigt der Hund keine Veränderungen.

11 h. 30 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugul. sin., in welche die Gefässcanüle eingeführt wird.

12 h. 12 m. 0,005 Carbolsäure.

12 h. 22 m. 0,005 Carbolsäure.

R. — 31, tief und regelmässig. P. — 48, sonst keine Veränderungen.

12 h. 33 m. 0,01 Carbolsäure.

---

1) Das Santonin. Eine pharmakologische Monographie. Diss. Marburg 1858.

2) De santonico. Diss. Berolini 1808; — Ueber die Wirkung der wesentlichen Bestandtheile der Wurmblüthen (des Santonicum). Virchow's Archiv. Bd. XVI. 1859. S. 223; Bd. XVIII. 1860. S. 15.

3) Ueber die Wirkungen des Santonins und Santonin-Natrons. Dissertation. Tübingen 1859.

4) Centralbl. f. die med. Wissensch. 1875. S. 547. — Experimentelle Beiträge über Santoninvergiftung und deren Heilung. Diss. Bonn 1876.

5) Beiträge zur Kenntniss der Santoninwirkung. Diss. Greifswald 1888.

6) Experimentelle Studien über die Wirkung des Physostigmins, Santonins u. s. w. auf die psychomotor. Zone der Grosshirnrinde. Diss. Riga 1893.

R. unregelmässig mit längeren Respirationspausen.

12 h. 38 m. 0,01 Carbolsäure.

Schwache *isolirte Muskelzuckungen* durchfahren hin und wieder den Rumpf. Der Hund blinzelt mit den Augenlidern. R. beschleunigt. Pupillen unverändert.

12 h. 50 m. 0,01 Carbolsäure.

Circa 1 Minute darauf häufigeres Blinzeln und leichte zuckende Bewegungen in der Oberlippe; schwache *isolirte Muskelzuckungen* im Rumpf und in beiden M. recti. R. stossweise, unregelmässig. P. — 80. Sehnenreflexe unverändert.

12 h. 56 m. 0,01 Carbolsäure.

Geringer Tremor des ganzen Körpers, die Vb. werden noch ruhig gehalten, in denselben keine Muskelzuckungen wahrnehmbar, wohl aber in den Hb.

1 h. 3 m. spontane *isolirte Muskelzuckungen* in allen Extremitäten.

1 h. 6 m. 0,01 Carbolsäure.

Pupillen eng, reagiren auf Licht etwas träge. P. — 94.

1 h. 13 m. 0,02 Carbolsäure.

Isolirte Muskelzuckungen durchfahren den ganzen Körper; die Extremitäten sind schlaff. *Tremor. Derselbe lässt sich schon mit den Augen wahrnehmen, kommt aber dem Beobachter noch deutlicher zum Bewusstsein, wenn man die Hände auf das Thier auflegt; dann fühlt man nicht nur am Schulterblatt, sondern auch an den Oberschenkeln und am ganzen Rumpf des Thieres das eigenthümliche Schaudern der ganzen Körpermusculatur, welches in allen Stücken dem Zittern bei starker Frostempfindung gleicht.* Kollern im Leibe; spontane Bewegungen fehlen.

1 h. 18 m. 0,02 Carbolsäure.

Die *isolirten Muskelzuckungen* werden häufiger. Die passiv gestreckten Hb. werden an den Leib angezogen. P. 112, kräftig, rhythmisch; die Reflexe etwas lebhafter. Der Tremor besteht fort.

1 h. 30 m. 0,02 Carbolsäure.

Gleich darauf sehr heftige Muskelzuckungen im ganzen Körper. Es zucken nur immer einzelne isolirte Muskeln oder Theile derselben, so dass ganz uncoordinirte Bewegungen zu Stande kommen, durch welche die Beine nur unregelmässig hin- und hergeworfen werden. Die Zuckungen bestehen nicht immer mit gleicher Häufigkeit und werden namentlich nach jeder neuen Giftgabe intensiver; sie treten nicht gleichzeitig und nicht symmetrisch in beiden Körperhälften auf. Ich werde sie im Folgenden als isolirte Muskelzuckungen bezeichnen.

An den Zuckungen betheiligen sich auch beide Ohren und die Augenlider.

Der Tremor ist am ganzen Körper sehr deutlich zu erkennen. In allen Extremitäten sieht man Lauf-, Tret- und Stossbewegungen.

Aus der Halswunde sickert etwas Blut.

Der Hund liegt gerade auf dem Bauch.

Die Beobachtung wird abgebrochen.

In dem Gesammtbilde der Carbolsäurekrämpfe sind mir namentlich drei Componenten desselben besonders aufgefallen, nämlich erstens,

wie schon erwähnt, die krampfhaften *associirten Bewegungen*, welche ich einer näheren Untersuchung nicht unterworfen habe, zweitens die *isolirten Muskelzuckungen* und drittens *der Tremor* oder das Schaudern der gesammten Körpermusculatur. Von diesen drei Arten der krampfhaften Muskelbewegungen sind von jeher die isolirten Muskelzuckungen den Autoren, von Lemaire[1]) beginnend, stets am meisten aufgefallen, während der Tremor, wenn er überhaupt erwähnt wird, meistens nur als die Vorstufe der stärkeren Muskelzuckungen angesehen worden ist. Küster[2]) sagt, dass man neben Muskelzuckungen auch noch Tremor beobachten kann, indem das Muskelzittern, sich verstärkend, „von Zeit zu Zeit durch krampfhafte stossweise Contractionen einzelner oder sämmtlicher Muskeln unterbrochen“ wird. Ich kann versichern, dass das Muskelzittern in sehr auffallender Weise neben den anderen Krampferscheinungen bis zum Tode des Thieres anhält.

Was die Localisation der den isolirten Muskelzuckungen zu Grunde liegenden centralen Erregung betrifft, so haben z. B. Paul Bert[3]), Wold. Hoffmann[4]) und Wehr[5]) angenommen, dass dieselben unabhängig vom Centralnervensystem in den Muskeln selbst ihren Ursprung nehmen. Später hat Paul Bert[6]) seine Ansicht dahin modificirt, dass diese Krämpfe wahrscheinlich durch die toxische Erregung des Rückenmarks entstehen. Zu diesem Schluss kommen er und Jolyet[7]) fast gleichzeitig mit Salkowski[8]), Hoppe-Seiler[9]) und Plugge[10]); Haynes[11]) endlich sucht den Ursprungsort, ebenso

1) De l'acide phénique etc. Paris. Edit. II. 1865.

2) Die giftigen Eigenschaften der Carbolsäure bei chirurgischer Verwendung. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XXIII. 1879. S. 117.

3) Action de l'acide phénique sur le curare et la strychnine en dissolution. L'institut 1865. p. 229.

4) Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen der Carbolsäure und des Camphers. Diss. Dorpat 1866.

5) Chloral und die Krampfgifte. Diss. Heiligenstadt 1877.

6) Inaction de la strychnine consécutivement à l'empoisonnement par l'acide phénique. Gaz. médic. de Paris 1870 S. 175.

7) Recherches sur l'axtion toxique par l'acide phénique. Gaz. médic. de Paris. 1872. p. 187.

8) Ueber die Wirkung und das chemische Verhalten des Phenols (Carbolsäure) im thierischen Organismus. Pflüger's Archiv. Bd. V. 1872. S. 335.

9) Ueber das Vorkommen von Phenol im thierischen Körper und seine Wirkung auf Blut und Nerven. Ebenda. S. 470.

10) Ueber den Werth der Carbolsäure als Desinfectionsmittel. Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 538

11) Philad. med. Times March 28. 1874. p. 407. Ref. in Virchow-Hirsch Jahresberichten 1874. I. S. 482.

wie auch Husemann[1]), im Grosshirn. Wie man sieht, ist eine Einigung in dieser Frage noch nicht erzielt. Ueber die Entstehung des Tremor finden sich, soweit ich die Literatur kenne, keine Angaben.

c) *Beschreibung der durch Physostigmin bewirkten Krämpfe.*

Versuch III.

Ein mittelgrosser, gelber, lebhafter Hund von 9750 g Körpergewicht erhält um 1 h. 56 m. subcutan 0,04 Morph. mur. Nach ca. 4 Min. geringe Salivation und Erbrechen. R. — 192; P. — 104. Da die Narkose mangelhaft und es nicht möglich ist, das Thier zu fesseln, so werden noch 0,05 Morph. subcutan injicirt. Die Wirkung ist eine schlechte, die Narkose wird kaum um ein Geringes tiefer.

2 h. 30 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugular. sin., in welche die Gefässkanüle eingebunden wird. Die R. unregelmässig mit R.-Pausen. Allmählich wird die Athmung wieder besser, und das Thier erholt sich allmählich. P. — 80. Pupillen mittelweit, gleich, reagiren auf Licht. Reflexe normal.

Nachdem das Thier sich vollständig erholt hat, läuft es munter im Zimmer umher. Es wird wieder gefesselt.

3 h. 49 m. 0,01. Physostigmin sulf.

Der Hund macht Versuche, sich der Fesseln zu entledigen; Pupillen unverändert.

3 h. 55 m. 0,001 Physostig. sulfur.

Das Thier liegt ruhig da und macht kleine Bewegungen mit der Ruthe und mit dem Kopf. Pupillen maximal erweitert, reagiren auf Licht. Starke Salivation. R. — leise. P. — 116. Das Thier fühlt sich ganz warm an.

4 h. 02 m. *Am ganzen Körper ist ein eigenthümliches Flimmern in der Musculatur sichtbar, welches durch Contractionen einzelner Muskelfasern oder Faserbündel hervorgerufen wird und für welches ich im Folgenden die Bezeichnung Muskelflimmern gebrauchen werde. Dasselbe ist continuirlich vorhanden und besteht auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität.*

4 h. 05 m. 0,001 Physost. sulf.

Wiederum sehr lebhafte Fluchtversuche. Das *Muskelflimmern* besteht fort. Mit den Extremitäten werden ab und zu spontane Bewegungen gemacht. Salivation und Defäcation.

4 h. 10 m. Wiederholte Fluchtversuche, das Thier ist sehr erregt. Reflexerregbarkeit gesteigert.

4 h. 15 m. 0,001 Physostigm. sulf.

Ab und zu Schluckbewegungen.

4 h. 25 m. 0,01 Physostigm. sulf.

Der Hund wird entfesselt. Eine Minute nach der Giftgabe sehr starkes Muskelflimmern in der gesammten Körpermusculatur. Der Hund ist sehr

1) Toxicologische Studien über Carbolsäure und Creosot. Deutsche Klinik. 1870, 1871.

unruhig; Reflexerregbarkeit bedeutend gesteigert. Die Pupillen ad maximum erweitert, reagiren sehr wenig auf Licht. Thränensecretion, profuse Salivation. R. angestrengt; im Rhythmus derselben contrahiren sich beide M. zygomatici; P. — 46, ziemlich kräftig.

4 h. 42 m. Sehnenreflexe sehr lebhaft. Passiven Bewegungen werden starke Widerstände entgegengesetzt. Werden die Extremitäten aber vorsichtig und langsam flectirt, so lassen sie sich widerstandslos beugen. Entleerung flüssigen Kothes.

4 h. 57 m. 0,005 Physostigm. sulf.

Ca. eine halbe Minute darnach wird der Blick starr, es erfolgt ein kurzer Streckkrampf, es treten klonische Zuckungen im Facialis auf, und in der gesammten Körpermusculatur wird das Muskelflimmern wieder deutlicher. Salivation; gesteigerte Thränensecretion; Rasseln in der Trachealcanüle infolge von Schleimansammlung; Kollern im Leibe, flüssige Darmentleerung.

5 h. 12 m. Erbrechen. Das *Muskelflimmern* ist am deutlichsten in den Hb. wahrnehmbar.

5 h. 13 m. 0,01 Physost. sulf.

Sehr starkes *Muskelflimmern*. Zuckende Bewegungen, ähnlich klonischen Krämpfen im Facialisgebiet; vorübergehender Tonus der Vb., starke Pupillenerweiterung und vorübergehender Athemstillstand.

5 h. 15 m. Die R.-Bewegungen ventiliren die Lungen nur sehr mangelhaft; deutliche Cyanose der Schleimhaut des Maules.

5 h. 20 m. Es erfolgt ein *typischer epileptiformer Anfall mit Pupillenerweiterung und R.-Stillstand. Der Anfall geht von der Gesichtsmusculatur aus, verbreitet sich sehr schnell über den ganzen Körper und besteht in klonischen Krämpfen der gesammten Musculatur.* Nach circa 60 Secunden erreicht er sein Ende.

5 h. 27 m. *epileptiformer Anfall,* in derselben Art wie der erste.

5 h. 29 m. Abermaliger *Krampfanfall.* Erbrechen flüssiger Massen, trotzdem das Thier am Tage vor der Operation zuletzt gefressen hat.

5 h. 32 m. Wiederum ein *epileptiformer* Krampfanfall.

5 h. 35 m. Die *Krampfanfälle* häufen sich, bieten aber, je häufiger sie werden, ein um so unklareres Bild.

5 h. 38 m. 0,01 Physostigm. sulf.

Das Muskelflimmern ist nur noch in der Gesichtsmusculatur zu sehen. In den Extremitäten ist Ruhe eingetreten. Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt. Auch bei heftigen, plötzlichen Berührungen fährt das Thier nicht mehr zusammen; Cornealreflex matt.

5 h. 50 m. Das Muskelflimmern ist verschwunden. Die R. steht still, während das Herz noch arbeitet, wenngleich sehr mangelhaft; endlich hört auch die Herzaction auf, und es erfolgt der Exitus letalis.

Das auffallendste Phänomen in dem vorliegenden Vergiftungsbilde besteht in den feinen partiellen Muskelcontractionen, welche ich als *Muskelflimmern* bezeichnet habe. Es handelt sich dabei nicht um Zusammenziehungen einzelner Muskeln als Ganzes, sondern um zuckende Contractionen einzelner kleinerer Abschnitte der Muskelbäuche; es

handelt sich offenbar um dieselben Erscheinungen, welche auch als fibrilläre Muskelzuckungen bezeichnet werden.

Die epileptiformen Anfälle, welche zum Schluss des Versuches auftraten, gehören nicht zum typischen Vergiftungsbilde, denn ich habe sie in keinem einzigen meiner späteren Physostigminversuche wieder auftreten sehen. Daher habe ich meine Versuche mit Physostigmin lediglich behufs der näheren Untersuchung des Muskelflimmerns angestellt.

Diese Beobachtungen über Physostigminvergiftung beim Hunde stimmen im Allgemeinen mit den Angaben früherer Autoren überein. Im Uebrigen komme ich später noch auf diese Krampfform zurück.

Ich gebe nunmehr meine Versuchsprotokolle, welche je nach den an den Versuchsthieren ausgeführten Operationen zusammengeordnet sind. Ich verzichte darauf, alle meine Versuche, deren ich gegen 50 gemacht habe, an dieser Stelle wiederzugeben. Einen Theil derselben habe ich von vornherein cassirt, nämlich alle diejenigen, bei welchen die nachträgliche Section erwies, dass die Unterschneidung oder Durchschneidung nicht vollkommen gelungen war. Immerhin bleiben noch gegen 30 Versuche, deren ausführliche Protokolle in meiner [1]) Dissertation einzusehen sind. Ich will mich hier nur auf einige ausführliche Versuchsprotokolle beschränken und von den übrigen nur ganz kurz die Resultate angeben, welche sämmtlich von Herrn Professor K. Dehio controlirt worden sind.

a) *Versuche mit Unterschneidung des Gyrus sigmoideus.*

Vers. IV. Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus und Vergiftung mit Natr. santonicum.

Ein kleiner, brauner, sehr lebhafter Hund von 6100 g Körpergewicht erhält um 11 h. subcutan 0,05 Morph. mur. Nach circa 5 Min. Nausea und Erbrechen.

11 h. 16 m. Tracheotomie.

11 h. 23 m. Präparation der V. jugular. sin. und Einbinden der Gefässcanüle in dieselbe. R. — 80; P. — 52. Reflexe normal. Pupillen mittelweit, gleich, reagiren auf Licht.

11 h. 30 m. Trepanation und *Unterschneidung des linken Gyrus sigmoideus.* Nach Entfesselung des Hundes zeigt sich, dass nach passiver Streckung *die rechtsseitigen Extremitäten nicht so energisch angezogen werden, wie die linken.* Allmählich sinkt der Hund auf die rechte Körperseite. Bei der Lagerung auf die linke Seite leistet er mit den links-

1) P. Turtschaninoff, Experimentelle Studien über den Ursprungsort verschiedener auch klinisch wichtiger Krampfformen. Diss. Jurjeff. (Dorpat) 1894 (russisch).

seitigen Extremitäten sehr lebhaften Widerstand, während er sich ohne jede Abwehrbewegung nach rechts legen lässt. *Die rechtsseitigen Extremitäten sind stark paretisch*, aber nicht vollkommen gelähmt. Pupillen eng, gleich, reagiren etwas träge auf Licht. Reflexe normal. R. — 60; P. — 54.

3 h. 10 m. Der Hund hat bis jetzt ruhig gelegen und sich fast ganz erholt. Die Erscheinungen sind dieselben, wie gleich nach der Unterschneidung. Pupillen wie oben. Reflexe normal.

3 h. 15 m. 0,2 Natr. santon.
3 h. 25 m. 0,4 Natr. santon.
3 h. 37 m. 0,4 Natr. santon.
3 h. 46 m. 0,4 Natr. santon.
3 h. 55 m. 0,4 Natr. santon.

Bis auf leichte Adductionsbewegungen in den Hb. und minimale zuckende Bewegungen in den Vb. keine Veränderung.

4 h. — m. 0,4 Natr. santon.
4 h. 7 m. 0,4 Natr. santon.
4 h. 12 m. 0,4 Natr. santon.
4 h. 19 m. 0,6 Natr. santon.
4 h. 26 m. 0,6 Natr. santon.
4 h. 37 m. 0,6 Natr. santon.

Schwache Zuckungen in den Extremitäten. R. — 24; P. — 52.

4 h. 45 m. 0,6 Natr. santon.

Blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers zu wiederholten Malen. Kein Unterschied zwischen links und rechts. Sehnenreflexe erhöht.

4 h. 53 m. 0,6 Natr. santon.

Dasselbe wiederholt sich.

4 h. 58 m. *Spontaner epileptiformer Anfall. Er beginnt mit beiderseits gleich starker tetanischer Streckung des Rumpfes und der Extremitäten. Es erfolgt Harnentleerung; die Pupillen erweitern sich und sind reactionslos. Die Athmung steht still, Schaum tritt vor das Maul.* Ein tiefer Athemzug zeigt das Ende des Anfalls an.

5 h. — m. II. epileptiformer Anfall. Er beginnt wieder mit tonischer Streckung aller Extremitäten und des Rumpfes; darauf erfolgen *klonische Zuckungen in den Hb. und dann in den Vb., welche links stärker zu sein scheinen, als rechts.* Während im *Facialisgebiet klonische Krämpfe ihren Fortgang nehmen, gehen die Extremitäten in einen heftigen Streckkrampf über, welcher* von einzelnen blitzartigen Erschütterungen des ganzen Körpers begleitet wird. Endlich beginnt die Athmung, welche die ganze Zeit unterbrochen war wieder, und es tritt Ruhe ein.

5 h. 15 m. 0,6 Natr. santon.

Das Thier ist matt.

5 h. 23 m. 0,6 Natr. santon.
5 h. 28 m. 0,6 Natr. santon.

Blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers; eine stärkere Betheiligung einer Körperseite ist nicht vorhanden.

5 h. 32 m. *III. Anfall,* beginnend mit Opisthotonus und tonischem Krampf in allen Extremitäten; Pupillenerweiterung, Respirationsstillstand und Salivation begleiten den Anfall; auf diesen tonischen Krampf folgt

ein deutliches klonisches Krampfstadium, wobei die Extremitäten der linken Seite stärker zu krampfen scheinen und häufigere Bewegungen machen, als auf der rechten Seite. Im tonischen Theil des Krampfes kein Unterschied zwischen rechts und links. Ein kurzer Streckkrampf und sporadisches blitzartiges Zusammenfahren des Körpers schliessen den Anfall, während die Athmung wieder beginnt.

5 h. 47 m. *IV. Anfall:*

6 h. 20 m. Das Thier hat bis jetzt 13 Anfälle gehabt. Sie haben sich zum Schluss so sehr gehäuft, dass das Ende eines Anfalls und der Beginn eines nächsten nicht mehr deutlich zu erkennen ist.

6 h. 30 m. Tod durch Verblutung.

Section des Gehirns. Der Gyrus sigmoideus ist auf der linken Seite sehr ergiebig unterschnitten und von der Umgebung getrennt.

Trotz der gelungenen Unterschneidung des Gyrus sigmoideus blieb das blitzartige Zusammenfahren unverändert, es war eine vorwiegende Betheiligung einer Körperhälfte an dieser Krampfform nicht vorhanden. Im Verlauf des epileptiformen Anfalles war nur insofern eine Aenderung eingetreten, als die klonischen Zuckungen in den Extremitäten zeitweilig links heftiger und stärker waren, als rechts.

Vers. V. Unterschneidung beider Gyr. sigmoidei und Vergiftung mit Natr. santonicum.

Ein grosser schwarzbrauner lebhafter Hund von 16700 g Körpergewicht erhält um 10 h. 9 m. subcutan 0,1 Morph. mur. Pupillen gleich, mittelwerth, Reflexe normal. R. — 240; P. — 64.

10 h. 30 m. Tracheotomie und Präparation der Ven. jugul. sin., in welche die Gefässcanüle eingebunden wird.

11 h. 15 m. Trepanation und *Unterschneidung des Gyr. sigmoideus links.*

11 h. 30 m. *Dasselbe auf der rechten Seite.*

Das Thier wird entfesselt und bleibt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauche liegen. *Die Extremitäten sind schlaff gelähmt,* machen absolut keine spontanen Bewegungen. Die Bulbi in normaler Stellung, Pupillen gleich, eng, reagiren auf Licht. R. tief und beschleunigt, P. 60. Harnentleerung.

11 h. 40 m. Bei Berührung der Schädelwunde wird die R. lebhafter.
12 h. — m. 0,3 Natr. santon.
12 h. 5 m. 0,3 Natr. santon.
12 h. 18 m. 0,6 Natr. santon.
1 h. — m. Keine wesentliche Aenderung.
1 h. 20 m. 0,6 Natr. santon.
1 h. 25 m. 0,6 Natr. santon.

Reflexerregbarkeit gesteigert, im Uebrigen keine Veränderung.
1 h. 35 m. 0,6 Natr. santon.
1 h. 42 m. 0,6 Natr. santon.
1 h. 47 m. 0,9 Natr. santon.
1 h. 55 m. 0,9 Natr. santon.

Die Extremitäten sind schlaff; bei jeder Berührung erfolgt in den Vb. eine Extensions-, in den Hb. eine Flexionsbewegung.

2 h. — m. 0,9 Natr. santon.

2 h. 14 m. Z.9 Natr. santon.

In kurzen Zwischenräumen erfolgt ein *plötzliches Zusammenfahren des ganzen Körpers,* welches regelmässig von einer tiefen Inspiration begleitet wird.

2 h. 28 m. 0,9 Natr. santon.

2 h. 39 m. 1,0 Natr. santon.

2 h. 47 m. 1,9 Natr. santon.

2 h. 53 m. 1,0 Natr. santon.

3 h. 3 m. 1,0 Natr. santon.

3 h. 14 m. 1,0 Natr. santon.

4 h. — m. 1,0 Natr. santon.

Die Extremitäten setzen passiven Bewegungen einen mässigen Widerstand entgegen. Einige Minuten nachher sind die Extremitäten wieder schlaff. Reflexerregbarkeit gesteigert.

4 h. 15 m. 1,0 Natr. santon.

4 h. 22 m. 1,0 Natr. santon.

Es treten Respirationspausen auf; *zu wiederholten Malen zeigt sich ein plötzliches Zusammenfahren des ganzen Körpers.* Das Thier hat bis jetzt keine spontane Bewegung gemacht.

4 h. 34 m. 1,4 Natr. santon.

4 h. 40 m. 2,0 Natr. santon.

Plötzlicher spontaner sehr heftiger tonischer Streckkrampf der Extremitäten und Opisthotonus. Die Musculatur des Thieres bretthart anzufühlen. Während dieses tonischen Krampfes bestehen Pupillenerweiterung, Respirationsstillstand, Nystagmus und klonische Krämpfe im Facialisgebiet. Endlich hört Alles auf, die Respiration beginnt wieder. Das Thier ist wieder ganz schlaff.

5 h. 41 m. 2,0 Natr. santon.

5 h. 52 m. 2,0 Natr. santon.

Blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers. Gleich darauf epileptiformer Anfall im Gesicht, welches von klonischen Krämpfen durchzuckt wird; es besteht Nystagmus. Die Extremitäten in heftigem tonischen Streckkrampf; Respirationsstillstand, Pupillen erweitert, reactionslos, Salivation. Während des Anfalls sickert etwas Blut aus der Schädelwunde. Der Anfall schliesst mit *blitzartigem Zusammenfahren des ganzen Körpers* und Wiederbeginn der Athmung. *In den Extremitäten waren keine klonischen Krämpfe vorhanden.*

6 h. 5 m. 2,0 Natr. santon.

Reflexe sehr lebhaft; Respiration regelmässig; Puls 60.

6 h. 14 m. 1,2 Natr. santon.

Wiederum allgemeiner *Krampfanfall.* Derselbe spielt sich, wie oben angegeben, ab. Auch hier sind nur im Facialis klonische Krämpfe sichtbar, während die Extremitäten nur von einem heftigen tetanischen Krampf befallen sind; derselbe lässt endlich auch nach, die Extremitäten werden schlaff, die Athmung beginnt wieder. In den Extremitäten waren keine klonischen Krämpfe vorhanden.

6 h. 25 m. Verblutungstod.

Section des Gehirns. Die unterschnittenen Rindenpartien sind etwas vorgedrungen und leicht lädirt. Die Gyr. sigmoidei sind beiderseits von ihrer Umgebung vollkommen isolirt.

Nach der Unterschneidung beider Gyr. sigmoidei sehen wir noch epileptiforme Krampfanfälle auftreten. Dieselben spielen sich aber nur im Facialis-Gebiet vollständig ab. In den Extremitäten wurden während der epileptiformen Anfälle keine klonischen Krämpfe beobachtet. Auf das blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers hatte die Unterschneidung keinen Einfluss.

Vers. VI. Unterschneidung beider Gyr. sigmoidei und Vergiftung mit Natr. santonicum.

Nach der Unterschneidung beider Gyr. sigmoid. werden nur noch in der Gesichtsmusculatur klonische Krämpfe wahrgenommen, während sie in den Extremitäten nicht auftreten. Trotz der gelungenen Unterschneidung der Hirnrinde war keine Veränderung im blitzartigen Zusammenfahren des ganzen Körpers zu beobachten.

Vers. VII. Unterschneidung des Gyr. sigmoideus auf beiden Seiten und Vergiftung mit Natr. santonic.

Die Unterschneidung hatte keinen Einfluss auf das blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers. Das Bild der epileptiformen Anfälle war aber insofern ein anderes, als beim unverletzten Thier, als in den Extremitäten keine klonischen Krämpfe auftraten, während in der Gesichtsmusculatur typische epileptiforme Krämpfe sichtbar waren.

Vers. VIII. Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Eine kleine braune, sehr lebhafte Hündin von 4000 g Körpergewicht erhält um 10 h. subcutan 0,02 Morph. mur. R. — 28; P. — 48.

10 h. 15 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugular. sin., in welche die Gefässcanüle eingebunden wird.

10 h. 35 m. Trepanation und *Unterschneidung des linken Gyrus sigmoideus.*

Der Erfolg der Unterschneidung zeigt sich deutlich. *Die rechtsseitigen Extremitäten sind schwächer als die linken, aber nicht vollkommen gelähmt.* Das Thier kann sich nicht gerade auf dem Bauch erhalten und sinkt nach rechts um. Die rechten Extremitäten sind schlaff und werden nach passiver Extension nicht so energisch angezogen, wie die linksseitigen. Reflexe normal, Pupillen mittelweit. Das Versuchsthier wird in eine Bärenfelldecke gepackt, um eine Abkühlung zu verhüten, und bleibt so bis 11 h. 50 m. liegen. R. — 140; P. — 80.

12 h. 15 m. 0,04 Carbolsäure.

Isolirte Muskelzuckungen im linken Augenlide. *Tremor im ganzen Körper wahrnehmbar.*

12 h. 24 m. 0,04 Carbolsäure.

Der Tremor ist auf beiden Körperhälften gleich stark.

12 h. 34 m. 0,04 Carbolsäure.

Isolirte Muskelzuckungen überall am Körper wahrnehmbar. Der Tremor besteht fort.

12 h. 46 m. 0,04 Carbolsäure.
12 h. 58 m. 0,08 Carbolsäure.
1 h. 6 m. 0,08 Carbolsäure.
1 h. 32 m. 0,08 Carbolsäure.

Lebhafte isolirte Muskelzuckungen in der gesammten Musculatur des Körpers, auf beiden Seiten gleich stark. Der Tremor besteht fort und ist auf beiden Körperhälften gleich stark. R. — 64; P. — 52.

1 h. 42 m. 0,1 Carbolsäure.
2 h. 6 m. 0,15 Carbolsäure.
2 h. 13 m. 0,15 Carbolsäure.

Isolirte Muskelzuckungen und Tremor bestehen unverändert fort. Beide Körperhälften betheiligen sich gleichmässig an den Krampferscheinungen. R. 114, P. klein.

2 h. 21 m. 0,2 Carbolsäure.
2 h. 28 m. 0,2 Carbolsäure.
2 h. 33 m. 0,2 Carbolsäure.
2 h. 38 m. 0,2 Carbolsäure.

Die isolirten Muskelzuckungen sind schwächer und seltener geworden, jedoch auf beiden Seiten gleich stark. Der Tremor noch deutlich zu erkennen.

2 h. 41 m. Die Lähmungserscheinungen nehmen zu, es treten zwischen den einzelnen Zuckungen 1—3 Secunden lange Pausen ein. Die Intervalle werden rasch immer grösser und grösser. Die Respiration kaum wahrnehmbar. Puls kaum fühlbar.

2 h. 42 m. Exitus letalis unter zunehmenden Lähmungserscheinungen.

Section des Gehirns. Die Unterschneidung des Gyr. sigmoideus auf der linken Seite ist vollkommen gelungen.

Die einseitige Unterschneidung des Gyr. sigmoideus hatte weder auf die isolirten Muskelzuckungen, noch auf den Tremor einen Einfluss. Beide Krampferscheinungen bestanden auf beiden Körperhälften mit derselben Intensität.

Vers. IX. Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus und Vergiftung mit Carbolsäure.

Obgleich die Unterschneidung gelungen ist, blieben die isolirten Muskelzuckungen und der Tremor unverändert bestehen. Beide Erscheinungen waren deutlich zu beobachten und rechts ebenso stark wie links.

Vers. X. Unterschneidung der Gyr. sigmoidei beiderseits und Vergiftung mit Carbolsäure.

Die Unterschneidung der Gyr. sigmoidei hatte weder auf die isolirten Muskelzuckungen noch auf den Tremor einen Einfluss; sie war auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität zu bemerken.

Vers. XI. Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfur.*

Ein mittelgrosser schwarzer lebhafter Hund von 5000 g Körpergewicht.

11 h. 20 m. Trepanation und *Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus.*

Nach der Entfesselung sinkt der Hund allmählich nach rechts um und kommt so aus der Bauchlage auf die rechte Körperseite zu liegen. Einer Lagerung auf die linke Seite setzt er mit den *linken Extremitäten einen starken Widerstand entgegen. Der Hund kann noch laufen, sinkt aber immer wieder nach rechts hin und bleibt schliesslich auch auf der Diele auf dieser Seite liegen.* Die *rechtsseitigen Extremitäten sind stark paretisch,* aber nicht vollkommen gelähmt.

Das Thier schaudert etwas; es ist etwas abgekühlt, wird in eine Bärenfelldecke gewickelt und in die Nähe des warmen Ofens gelegt.

1 h. 30 m. Die Erscheinungen sind im Allgemeinen dieselben; das Schaudern hat aufgehört. R. — 44; P. — 100, kräftig.

1 h. 40 m. 0,008 Physostigm. sulf.

Sehr deutliches Muskelflimmern am ganzen Körper. Dasselbe besteht auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität. Respiration angestrengt.

1 h. 52 m. 0,02 Physostigm. sulfur.

Das Muskelflimmern am ganzen Körper, auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität zu bemerken. Nach einigen Minuten wird die Athmung sehr mangelhaft, kaum wahrnehmbar, während noch schwache Pulsationen des Herzens wahrnehmbar sind. Endlich bleibt auch der Puls aus, und es erfolgt der Exitus letalis.

Section des Gehirns. Der linke Gyr. sigmoideus ist von seiner Umgebung vollkommen getrennt.

Die einseitige Unterschneidung des Gyr. sigmoideus hat auf das Muskelflimmern keinen Einfluss ausgeübt.

Vers. XII. Unterschneidung des linken Gyr. sigmoideus und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfur.*

Die einseitige Unterschneidung des Gyr. sigmoideus war ohne Einfluss auf das Muskelflimmern, welches auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität vorhanden blieb.

Vers. XIII. Unterschneidung des rechten Gyrus sigmoideus und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfur.*

Die Unterschneidung des Gyrus sigmoideus war ohne Einfluss auf das Muskelflimmern; dasselbe bestand auf beiden Körperhälften mit gleicher Intensität.

b) *Versuche mit Durchschneidung der Grosshirnschenkel.*

Vers. XIV. Durchschneidung beider Grosshirnschenkel und Vergiftung mit *Natr. santonicum.*

Eine kleine, sehr wohlgenährte lebhafte Hündin von 9800 g Körpergewicht erhält um 3 h. 15 m. subcutan 0,1 Morph. mur.; Salivation; Das Thier bietet keine abnormen Erscheinungen dar. Reflexe normal. Pupillen mittelweit.

4 h. — m. Tracheotomie und Präparation der V. jugul. sin., in welche die Gefässcanüle eingebunden wird.

4 h. 30 m. Trepanation und *Durchschneidung des linken Hirnschenkels.*

4 h. 45 m. *Dasselbe auf der rechten Seite.* Das Thier wird entfesselt.

6 h. 5 m. Das Thier liegt auf der rechten Seite und macht auch im Laufe einer längeren Beobachtung keine spontane Bewegung. *Die Extremitäten zeigen eine schlaffe Lähmung und fallen wie leblos auf den Tisch.* Die Bulbi nach aussen und unten gedreht. Pupillen mittelweit, gleich. R. — 84; P. — 44.

6 h. 20 m. 2,0 Natr. santon.

In den Extremitäten ein leichtes Zucken.

6 h. 26 m. 3,0 Natr. santon.

6 h. 31 m. 4,0 Natr. santon.

Die Reflexerregbarkeit gesteigert.

6 h. 37 m. 5,0 Natr. santon.

6 h. 45 m. 6,0 Natr. santon.

6 h. 52 m. 2,5 Natr. santon.

Resp. unregelmässig. Puls 34, voll und kräftig.

6 h. 50 m. 8,0 Natr. santon.

Zunächst *Opisthotonus* und *tonischer Streckkrampf in allen Extremitäten. Die Augenlider sind krampfhaft geschlossen*; die *Pupillen ad maximum erweitert; Respirationsstillstand* und *Harnentleerung.* Das Maul ist krampfhaft geöffnet, *leichtes blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers.* Während die Respiration noch sistirt, werden die Augen weit geöffnet; der Cornealreflex erhalten; die Pupillen erweitern sich wieder. Die Respiration sistirt bedenklich lange; es werden künstliche Respirationsbewegungen ausgeführt, aber ohne Erfolg. *Klonische Krämpfe waren nicht zu beobachten.*

Section des Gehirns. Das Gehirn ist aus den Trepanationsöffnungen hervorgedrungen und an diesen Stellen etwas lädirt. Die Grosshirnschenkel sind auf beiden Seiten vollkommen durchschnitten.

Nach der Durchschneidung der Grosshirnschenkel fielen die epileptiformen Krampfanfälle nicht nur im Rumpf und in den Extremitäten, sondern auch im Gesicht fort, während das blitzartige Zusammenfahren des Körpers unverändert zu beobachten war.

Vers. XV. Durchschneidung beider Grosshirnschenkel und Vergiftung mit *Natr. santonicum.*

Trotz der Ausschaltung des Grosshirns blieben die Krämpfe, welche als blitzartiges Zusammenfahren des ganzen Körpers sich charakterisirten, unverändert bestehen. Epileptiforme Krämpfe traten nicht auf.

Vers. XVI. Durchschneidung des linken Grosshirnschenkels und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Eine mittelgrosse, sehr lebhafte Hündin von 7100 g Körpergewicht erhält um 10 h. 45 m. subcutan 0,06 Morph. mur. R. — 100; P. — 40. Das Thier bietet keinerlei abnorme Erscheinungen dar. Pupillen gleich, mittelweit, reagiren auf Licht. Reflexe normal.

11 h. 10 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugul. sin., welche in die Gefässcanüle eingebunden wird.

11 h. 45 m. Trepanation und *Durchschneidung des linken Hirnschenkels.*

Das Thier wird entfesselt, bleibt kurze Zeit gerade auf dem Bauche liegen und *sinkt dann allmählich auf die rechte Seite. Die rechtsseitigen Extremitäten sind schlaff.* Das Thier macht spontane *Bewegungen mit den linksseitigen Extremitäten, während rechts nur andeutungsweise Bewegungen gemacht werden.* Das Thier macht mit dem linken Vb. eine Bewegung nach der Kopfwunde. Es ist bei Bewusstsein und verfolgt den Beobachter mit den Augen. Respiration periodisch mit längeren Respirationspausen.

2 h. 30 m. Das Thier hat sich bis jetzt erholt. Der Status im Allgemeinen derselbe wie vorher. Respiration oberflächlich, keine Perioden und keine Respirationspausen.

2 h. 50 m. 0,04 Carbolsäure.

Fast momentan *treten am ganzen Körper isolirte Muskelzuckungen auf, welche auf beiden Körperhälften gleich stark sind. Auf beiden Seiten ist Tremor wahrnehmbar, er zeigt sich links mit derselben Intensität wie rechts, ein deutlicher Unterschied ist wenigstens nicht wahrnehmbar.*

3 h. — m. 0,04 Carbolsäure.

Isolirte Muskelzuckungen und Tremor besteht in derselben Weise fort; eine vorwiegende Betheiligung einer Körperhälfte ist nicht zu erkennen.

4 h. 20 m. Verblutungstod.

Section des Gehirns. Das Gehirn ist aus der Trepanationsöffnung vorgedrungen und etwas lädirt. Der linke Grosshirnschenkel ist total durchtrennt, der rechte ist unverletzt.

Die isolirten Muskelzuckungen und der Tremor blieben trotz der gelungenen Durchschneidung des Grosshirnschenkels unverändert bestehen und waren auf der einen Körperhälfte ebenso stark wie auf der anderen.

Vers. XVII. Durchschneidung beider Grosshirnschenkel und Vergiftung *mit Carbolsäure.*

Ungeachtet der wohlgelungenen Durchschneidung der Hirnschenkel blieben die isolirten Muskelzuckungen unverändert bestehen und waren auf beiden Seiten gleich stark. Der Tremor, welcher sonst constant auftrat, ist dieses Mal ausgeblieben.

Vers. XVIII. Durchschneidung beider Grosshirnschenkel und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Trotz der gelungenen Durchschneidung waren am ganzen Körper isolirte Muskelzuckungen vorhanden. Der Tremor, welchen ich constant durch die Carbolsäure habe erzeugen können, wurde nicht wahrgenommen.

Vers. XIX. Durchschneidung beider Grosshirnschenkel und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Auch nach der Ausschaltung des Grosshirns durch die Durchschneidung der Hirnschenkel traten die bei Carbolvergiftung vorhandenen isolirten Muskelzuckungen auf, während an keiner Stelle des Körpers Tremor zu bemerken war.

Da der *Tremor, den wir bei der Carbolvergiftung gesehen haben,* an den *Tremor, wie er durch das Frieren hervorgerufen wird,* sehr lebhaft erinnert, so habe ich *statt durch Carbolsäure die Hunde durch das Frierenlassen zum Zittern gebracht;* die darauf bezüglichen Versuche theile ich theils hier, theils weiter unten mit.

Vers. XX. *Frierversuch* nach Durchschneidung beider Grosshirnschenkel.

Ein schwarzer Hund von 10300 g Körpergewicht erhält, um ihn zu beruhigen, um 10 h. 50 m. subcutan 0,05 Morph. mur. Bald darauf Nausea und Erbrechen und geringe Beruhigung. Temp. 36,4 in recto. Er wird dann auf den Hof hinausgeführt und mit kaltem Wasser übergossen, um die Einwirkung der niederen Temperatur zu begünstigen (der Versuch wurde im Februar an einem kalten Tage — 5° R. ausgeführt).

Nach circa 10 Minuten *zittert das vorher ganz ruhige Thier am ganzen Körper, wobei die Körpermusculatur stark gespannt ist. Im Zimmer dauert das Zittern noch eine Zeit lang fort und verschwindet dann.*

12 h. — m. Tracheotomie.

12 h. 30 m. Trepanation und *Durchschneidung des linken Grosshirnschenkels.*

12 h. 40 m. *Dasselbe rechts.*

Das Thier wird entfesselt. *Die Extremitäten sind schlaff,* in dem rechten Vorderbeine ist eine leichte Muskelspannung vorhanden. R. — 24; P. — 132, klein.

2 h. — m. Das Thier bietet im Allgemeinen die Erscheinungen dar, welche gleich nach der Durchschneidung beobachtet wurden. Sonst ist nichts Auffallendes am Hunde zu beobachten.

Das Thier wird wiederum hinausgetragen und mit kaltem Wasser übergossen. *Auch nach 30 Minuten trat keine Aenderung ein, es war nicht das geringste Zittern und Schaudern des Körpers vorhanden und änderte sich dieses auch im Zimmer nicht.*

Im Zimmer wird der Hund möglichst bequem gebettet und der Pflege des Dieners bis zur Abendvisite überlassen.

7 h. 10 m. Abends. Das Thier liegt nicht mehr auf seinem Ruheplatz. Es hat sich von demselben fortbewegt und liegt etwa 1—2 Meter von ihm; auf dem Wege, den der Hund so beschrieben hat, sind leichte Blutspuren vorhanden. Durch diese Bewegung muss er recht heftig an eine in der Nähe stehende Flasche aus dickem Glase geschlagen haben, da dieselbe in Stücken auf der Diele liegt. Niemand hat diese Bewegungen gesehen. R. — 30; P. — 100. Körpertemperatur 35,1° C., anale Messung.

Am folgenden Tage liegt das Thier ebenso auf der Diele, wie es gestern hingelegt worden war. Auch der Diener hat keinerlei Bewegungen des Thieres beobachtet. Die Muskelspannung, welche gestern im rechten Vb. zu bemerken war, ist verschwunden.

Das Thier wird wieder in die Kälte hinausgetragen und mit kaltem Wasser übergossen. Kein Zittern, obgleich es so kalt ist, dass das Thier mit der Seite an den Erdboden angefroren war.

Der Hund wird zu einem Versuche mit Carbolsäure benutzt; vgl. Versuch XVIII.

Section des Gehirns. Vgl. Versuch XVIII.

Das Zittern, welches ich am unverletzten Thier durch Kälteeinwirkung deutlich hervorrufen konnte, trat nicht mehr auf, nachdem die Hirnschenkel durchschnitten waren, trotzdem die Temperatur so niedrig war, dass der Hund an den Erdboden anfror.

Vers. XXI. *Frierversuch* nach Durchschneidung beider Grosshirnschenkel.

Ein mittelgrosser, lebhafter Hund von 9100 g Körpergewicht wird in die Kälte hinausgeführt und mit Wasser übergossen. *Nach 10 Minuten tritt sehr heftiges Zittern am ganzen Körper ein, welches auch im Zimmer noch eine Zeit lang fortdauert.*

10 h. 30 m. subcutan 0,05 Morph. mur.

11 h. 10 m. Tracheotomie. R. — 14; P. — 60.

11 h. 19 m. Es werden noch 0,05 Morph. mur. injicirt.

11 h. 35 m. Trepanation und *Durchschneidung beider Grosshirnschenkel, zuerst des linken, darauf des rechten.*

Die Extremitäten sind beiderseits schlaff gelähmt. R. — 14, etwas unregelmässiger. P. — 60.

1 h. — m. *Der Hund wird hinausgetragen und mit Wasser übergossen. Er wird in diesem Zustande eine ganze Stunde auf dem Hof gelassen, zitterte aber absolut nicht. Dasselbe Bild bleibt auch im Zimmer vorhanden.*

Das Thier wird im Zimmer auf ein Bärenfell gelegt und der Obhut des Dieners überlassen.

7 h. 50 m. Abends liegt der Hund unverändert auf der Seite, das Maul ein wenig geöffnet. P. — 40; R. — 8. Temp. 34,5° C. (anale Messung).

Am folgenden Tage um 9 h. 20 m. wird der Hund todt vorgefunden. Die Todtenstarre sehr stark entwickelt.

Section. Beide Grosshirnschenkel sind vollkommen abgeschnitten, das Grosshirn ist aus den Trepanationsöffnungen vorgedrungen und etwas lädirt. Die innere Untersuchung der übrigen Organe zeigte die Zeichen des Erstickungstodes. Die Trachealcanüle hatte sich durch Schleimansammlung verstopft.

Auch hier zitterte das Versuchsthier infolge der Kälteeinwirkung sehr stark. Nach der Durchschneidung der Grosshirnschenkel konnte durch Kälte kein Zittern erzeugt werden.

Der in der That sehr schweren und eingreifenden Operation der Durchschneidung der Hirnschenkel gegenüber könnte man einwenden, dass der Fortfall der epileptiformen Krampfanfälle und des Tremor in diesen Fällen nichts beweise, weil der allgemeine Shok nach der Operation vielleicht das Zustandekommen dieser Krampferscheinungen verhindert habe. Hiergegen muss ich betonen, dass trotz der schweren Operation dennoch die isolirten Muskelzuckungen, welche, wie wir sehen werden, auf das Rückenmark zu beziehen sind, fortbestanden. Diese Thatsache spricht doch wohl dafür, dass die Erregbarkeit des Rückenmarks trotz der Durchschneidung der Hirnschenkel fortbestand. Dieser Umstand genügt, um meinen Versuchen die Beweiskraft zu sichern, denn ich will aus denselben nur den Schluss ziehen, dass die epileptiformen Anfälle und das Muskelzittern nach Santonin-, resp. Carbolsäurevergiftung nicht vom Rückenmark ausgehen können.

c) *Versuche mit Durchschneidung des Rückenmarks.*

Vers. XXII. Durchschneidung des Rückenmarks und Vergiftung mit Natr. santonicum.

Ein grosser, lebhafter Hund von 15500 g Körpergewicht.

4 h. 10 m. *Durchschneidung des Rückenmarks* in der Höhe des V. Brustwirbels.

Das Thier wird entfesselt und versucht zu entfliehen. Es stützt sich dabei auf die Vb., *die Hb. und das Hintertheil sind vollkommen gelähmt und schlaff und bleiben auf dem Operationstisch liegen.*

4 h. 30 m. 1,2 Natr. santon.

Der Hund macht wieder lebhafte Abwehrbewegungen und Fluchtversuche.

4 h. 35 m. 2,0 Natr. santon.

4 h. 40 m. 4,0 Natr. santon.

4 h. 45 m. 4,0 Natr. santon.

Spontaner *epileptiformer Anfall. Blitzartiges Zusammenfahren leitet denselben ein; es tritt darauf ein kurzdauernder Tonus ein, welcher in klonische Krämpfe übergeht. Pupillenerweiterung und Respirationsstill-*

stand begleiten den Anfall. Die unterhalb der Durchschneidungsstelle des Rückenmarks gelegenen Körpertheile betheiligen sich weder an den klonischen Krämpfen noch an dem Tonus, noch an dem blitzartigen Zusammenfahren des Körpers, sondern werden nur passiv durch die tonischen Krämpfe der Vb. und des vorderen Theiles des Rumpfes passiv erschüttert. Der Anfall schliesst nach 60 Secunden mit blitzartigem Zusammenfahren und Laufbewegungen in den Vb.

5 h. 5 m. 4,0 Natr. santon.

Wiederum *blitzartiges Zusammenfahren des Körpers oberhalb der Rückenmarksdurchtrennung, die unterhalb derselben gelegenen Theile verharren in vollkommener Ruhe.* Gleich darauf ein epileptischer Anfall. Es betheiligen sich auch dieses Mal nur die oberhalb des Rückenmarksquerschnittes gelegenen Körpertheile, die Gesichtsmusculatur, der vordere Theil des Rumpfes und die Vb., die Hb. werden bei allen Krämpfen nur passiv bewegt. Der Anfall wird auch dieses Mal durch Pupillenerweitung, Respirationsstillstand und Salivation vervollständigt und schliesst mit blitzartigem Zusammenfahren.

5 h. 10 m. 5,2 Natr. santon.

5 h. 20 m. 5,2 Natr. santon.

Bald darauf erfolgt ein spontaner Krampfanfall in der beschriebenen Weise. Es bildet sich ein Status epilepticus aus.

5 h. 35 m. Verblutungstod.

Section des Rückenmarks. Das Rückenmark ist vollkommen durchtrennt.

Nach der Durchschneidung des Rückenmarks waren unterhalb der Durchschneidungsstelle weder das blitzartige Zusammenfahren, noch die epileptiformen Krämpfe zu sehen, während oberhalb derselben beide Krampfformen fortbestanden.

Vers. XXIII. Durchschneidung des Rückenmarks und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Mittelgrosser, schwarzer, sehr lebhafter Hund von 7000 g Körpergewicht.

11 h. 15 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugul. sin., in welche eine Canüle eingebunden wird.

11 h. 45 m. *Durchschneidung des Rückenmarks.*

Die Hb. sind schlaff, gelähmt. Das Thier wird entfesselt und versucht sich aufzurichten, stützt sich dabei auf die Vb., *während die Hb. und der hintere Theil des Rumpfes nicht mit erhoben werden.* In dieser sitzenden Stellung verharrt das Thier eine kurze Zeit und sinkt dann auf den Bauch. R. — 20; P. — 60. Ab und zu erfolgen mit den Vb. willkürliche Bewegungen, die Hb. sind absolut bewegungslos.

12 h. 45 m. 0,08 Carbolsäure.

Fast gleich nach der Injection treten in allen Extremitäten und im Rumpf die schon beschriebenen isolirten Muskelzuckungen auf.

12 h. 65 m. 0,08 Carbolsäure.

Die isolirten Muskelzuckungen, welche an Intensität abgenommen hatten, werden wieder lebhafter und sind am ganzen Körper zu bemerken. Laufbewegungen mit den Vb.

Bei aufmerksamer Beobachtung erkennt man, dass unterhalb der Durchschneidungsstelle des Rückenmarks, namentlich in den Hb. nur isolirte Muskelzuckungen vorhanden sind. *In den oberhalb der Quertrennung des Rückenmarks gelegenen Theilen ist das Bild der Krämpfe ein anderes. Es lässt sich erkennen, dass hier neben den isolirten Muskelzuckungen noch Tremor besteht; die palpirende Hand fühlt im Schultergürtel einen deutlich ausgesprochenen Tremor, während ein solcher in der Glutäalgegend nicht vorhanden ist.*

1 h. 12 m. 0,08 Carbolsäure.

Der Hund versucht, auf die Diele gelegt, sich fortzubewegen, das lahme Hintertheil wird dabei nachgeschleift.

1 h. 40 m. 0,08 Carbolsäure.

1 h. 50 m. 0,08 Carbolsäure.

2 h. — m. 0,1 Carbolsäure.

Der Tremor ist nur in den oberhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Körpertheilen vorhanden; die isolirten Muskelzuckungen im ganzen Körper vorhanden. R. frequent; P. klein.

2 h. 30 m. 0,15 Carbolsäure.

3 h. 10 m. 0,15 Carbolsäure.

3 h. 30 m. 0,15 Carbolsäure.

3 h. 40 m. 0,15 Carbolsäure.

Tremor und isolirte Muskelzuckungen bleiben so wie oben am Körper vertheilt.

3 h. 50 m. 0,15 Carbolsäure.

4 h. — m. 0,15 Carbolsäure.

Keine Aenderung.

4 h. 10 m. 0,2 Carbolsäure.

4 h. 17 m. 0,2 Carbolsäure.

Die isolirten Muskelzuckungen nehmen an Intensität nur wenig zu, ebenso erreicht der Tremor nicht die Intensität wie vorhin.

4 h. 25 m. 0,2 Carbolsäure.

4 h. 35 m. 0,2 Carbolsäure.

Die Respiration wird oberflächlich und mangelhaft. Isolirte Muskelzuckungen und Tremor nur andeutungsweise noch vorhanden.

4 h. 46 m. Der Tremor ist fast ganz geschwunden, isolirte Muskelzuckungen sieht man noch hier und da am Körper.

4 h. 48 m. Exitus letalis.

Section des Rückenmarks. Das Rückenmark ist vollkommen durchschnitten.

Ungeachtet der Durchschneidung des Rückenmarks blieben die isolirten Muskelzuckungen am ganzen Körper sichtbar. Der Tremor konnte nur oberhalb des Rückenmarksquerschnittes wahrgenommen werden, in den unterhalb desselben gelegenen Körpertheilen war kein Tremor vorhanden.

Vers. XXIV. Durchschneidung des Rückenmarks und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Die Durchschneidung des Rückenmarks hatte nur auf den Tremor einen Einfluss, indem derselbe unterhalb der Quertrennung der Medulla spinalis nicht auftrat, während die isolirten Muskelzuckungen unverändert am ganzen Körper vorhanden waren.

Vers. XXV. Durchschneidung des Rückenmarks und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Die Durchschneidung des Rückenmarks hatte keinen Einfluss auf die isolirten Muskelzuckungen, der Tremor fiel dagegen in den unterhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Körpertheilen fort.

Vers. XXVI. *Frierversuch* bei durchschnittenem Rückenmark.

Ein kleiner gelber munterer Hund von 6500 g Körpergewicht wird in die Kälte —4—5° R. hinausgebracht und mit kaltem Wasser übergossen. Das *Thier zittert und schaudert am ganzen Körper.* Darauf wird es wieder ins Zimmer geführt. Hier dauert das Zittern noch eine geraume Zeit fort.

11 h. — m. Tracheotomie.

11 h. 30 m. *Durchschneidung des Rückenmarks.*

Nach der Entfesselung wird der Effect der Durchschneidung deutlich sichtbar. Das Thier versucht sich auf die Beine zu heben, *die Hb. sind aber vollkommen gelähmt und können nicht activ bewegt werden.* Der Hund bleibt also in sitzender Stellung, sich auf die Vb. aufstützend. Die Hb. sind schlaff gelähmt. Er versucht sich auf der Diele fortzubewegen, er steht dabei auf den Vb., macht einige Schritte, während das Hintertheil nachgeschleppt wird.

Der Hund wird in der Nähe des Ofens auf ein Bärenfell gebettet und der Fürsorge des Dieners überlassen. Das Zittern hat aufgehört. R. — 12; P. — 58.

6 h. Abends. Der Hund ist ganz munter; liegt auf dem Rücken mit leicht flectirten Beinen. Auf Anrufen erhebt er sich auf die Vb. und sieht die Umgebung an. R. — 10; P. — 50.

Am folgenden Tage hat sich der Status nicht verändert, der Hund ist aber etwas matter, er hat nichts gefressen. Die Respiration etwas angestrengt. In der Trachealcanüle hat sich etwas Schleim angesammelt. Die Canüle wird gereinigt, und nun geht die Athmung wieder ganz frei von statten. Körpertemperatur des Hundes 33,6° (rectale Messung).

1 h. 5 m. *Der Hund wird wieder in die Kälte hinausgebracht und mit kaltem Wasser übergossen. Nach 15 Minuten tritt starkes Zittern und Schaudern ein, wobei die Musculatur stark contrahirt wird. Das Zittern ist nur oberhalb der Durchschneidungsstelle des Rückenmarks vorhanden,* in den unterhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Körpertheilen fehlt es, und es sind diese Theile vollkommen schlaff.

1 h. 30 m. Die Trachealcanüle wird entfernt und die Trachealwunde und der Hautschnitt sauber vernäht.

Das Thier wird auf das Bärenfell gelagert und bleibt hier liegen. Am Abend keine Veränderung. Temp. 34,9° in recto. R. — 18; P. — 160.

Am nächstfolgenden Tage ist gleichfalls keine wesentliche Aenderung eingetreten. Auf Anrufen erhebt der Hund den Kopf und sieht die ihn umgebenden Personen an. Er hat nur sehr wenig Nahrung zu sich genommen. R. — 16; P. — 152. Temp. 34,8° (in recto).

Der Hund wird zu einem Versuch mit Carbolsäure verwandt. Vgl. Versuch XXIV.

Section. Vgl. Versuch XXIV.

Die Durchschneidung des Rückenmarks zeigte uns, dass unterhalb der Durchschneidungsstelle kein Tremor infolge von Kälteeinwirkung auftrat, dass aber oberhalb derselben das Zittern durch Kälte hervorgerufen werden konnte.

d) *Versuche mit Durchschneidung der peripheren Nerven.*

Vers. XXVII. Durchschneidung des N. cruralis und des N. ischiadicus des linken Hb. und Vergiftung mit *Carbolsäure.*

Ein kleiner, lebhafter Hund von 4300 g Körpergewicht erhält um 3 h. 35 m. subcutan 0,05 Morph. mur. R. — 14; P. — 120. Das Thier zeigt keinerlei pathologische Erscheinungen.

3 h. 50 m. Tracheotomie und Präparation der V. jugular. sin., in welche die Gefässcanüle eingebunden wird.

4 h. 15 m. *Durchschneidung des N. cruralis und des N. ischiadicus des linken Hb.*

Der Hund wird entfesselt, und es zeigt sich nun, dass *das linke Hb. schlaffer ist, als das rechte.* Es werden noch Bewegungen mit dem linken Hb. ausgeführt, dieselben bestehen aber nur in Adduction der Extremität an den Bauch, es ist daher eine Wirkung der Obturatoren nicht ausgeschlossen. *Im Fuss und im Unterschenkel des linken Hb. werden aber absolut keine activen Bewegungen ausgeführt.* R. — 16; P. — 68.

5 h. 53 m. 0,2 Carbolsäure.

Fast unmittelbar nach der Injection beginnen die *isolirten Muskelzuckungen sich am ganzen Körper zu zeigen. Die Zehen und der Fuss des linken Hb. betheiligen sich nicht an den Bewegungen,* welche durch die isolirten Muskelzuckungen hervorgerufen werden. Der *Tremor,* der sonst im ganzen Körper vorhanden ist, ist auch im linken Hb. zu fühlen, *scheint aber nur passiv durch die Erschütterungen der Nachbarschaft übertragen zu sein.*

5 h. 58 m. Es lässt sich deutlich constatiren, dass am rechten Fuss bei den Krämpfen die Sehne des M. tibialis anticus vorspringt, während das *links nie* der Fall ist.

Bei diesem Hunde wurde im Anschluss an diese Beobachtungen eine Durchschneidung des Rückenmarks vorgenommen. Vgl. Versuch XXV.

Dieser Versuch zeigt uns, dass nach Durchschneidung der peripheren Nerven einer Extremität in dem von diesen Nerven versorgten Gebiet keine isolirten Muskelzuckungen auftreten, und auch der Tremor nicht mit Sicherheit constatirt werden konnte.

Vers. XXVIII. Durchschneidung des N. cruralis und des N. ischiadicus des linken Hb. und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfur.*

Bei demselben Hunde, welcher zum Versuch XIV diente, wurden der N. cruralis und der N. ischiadicus des linken Hinterbeins durchschnitten. 12 h. 45 m.

12 h. 50 m. 0,003 Physostigmin. sulfur.

Das Muskelflimmern besteht fort und ist auch in den Muskeln zu sehen, deren Nerven durchschnitten sind.

Es wird ein Muskelbauch aus dem Oberschenkel herausgeschnitten. Dieser isolirte Muskel zeigt noch 10 Minuten nach der Exstirpation dasselbe Muskelflimmern, wie es sichtbar war, als der Muskel sich im Zusammenhange mit dem lebenden Organismus befand.

1 h. 30 m. Verblutungstod.

Section des Gehirns. Die Unterschneidung des Gyrus sigmoideus dextr. ist vollkommen gelungen.

Die Durchschneidung der peripheren Nerven blieb ohne Einfluss auf das Muskelflimmern.

Vers. XXIX. Durchschneidung des N. cruralis und des N. ischiadicus des linken Hb. und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfur.*

Die Durchschneidung der peripheren Nerven übte keinen Einfluss auf das Muskelflimmern aus.

e) *Versuch mit Curare.*

Vers. XXX. Lähmung der peripheren Nervenenden durch *Curare* und Vergiftung mit *Physostigmin. sulfuricum.*

Eine kleine gelbe muntere Hündin von 3900 g Körpergewicht erhält, nachdem um 4 h. 15 m. die Tracheotomie und um 4 h. 25 m. die Präparation der V. jugul. sin. ausgeführt ist, in welche die Gefässcanüle eingebunden wird, intravenös 0,005 Curare. Gleichzeitig wird mit der künstlichen Respiration begonnen. P. — 80.

4 h. 36 m. 0,001 Physostigm. sulfur.

4 h. 40 m. 0,002 Physostigm. sulfur.

4 h. 51 m. 0,002 Physostigm. sulfur.

An keiner Stelle des Körpers erscheint das Muskelflimmern. Profuse Salivation und Thränensecretion. P. — 32.

5 h. 1 m. 0,003 Physostigm. sulfur.

Kein Muskelflimmern zu erkennen.

5 h. 8 m. 0,003 Physostigm. sulfur.

6 h. 25 m. 0,001 Physostigm. sulfur.

6 h. 42 m. 0,003 Physostigm. sulfur.

Auch durch diese grössere Dosis kann kein Muskelflimmern erzeugt ›rden.

6 h. 48 m. Die Curarewirkung scheint allmählich vorüberzugehen, nn es wird hier und da das Muskelflimmern und namentlich im hinteren ɔeil des Rumpfes sichtbar.

6 h. 56 m. 0,003 Physostigm. sulfur.

Hier und da am Körper sieht man das Muskelflimmern angedeutet. — 60.

7 h. 8 m. 0,005 Physostigm. sulfur.

Das Muskelflimmern immer noch andeutungsweise vorhanden. Salition und Thränenfluss.

7 h. 15 m. Die künstliche Respiration wird unterbrochen; es tritt r Exitus letalis ein.

Nach der Curaresirung des Versuchsthieres konnte auch durch lche Giftgaben, welche sonst stets wirksam waren, das Muskelflimmern cht hervorgerufen werden. Als zum Schluss des Versuches die 'irkung des Curare etwas nachgelassen hatte, konnte man hier und am Körper eine Andeutung des Muskelflimmerns auftreten sehen.

Besprechung der einzelnen Krampfformen.

Nachdem ich nunmehr meine Versuche vorgeführt habe, erübrigt , zu überlegen, was diese Versuche uns über die centrale Localition der von mir in Betracht gezogenen Krampfformen lehren. Ich ıss diese Krampfformen einzeln besprechen.

Ich will mich nicht damit aufhalten, die ganze Literatur der *ɔilepsie* zu entwickeln, zumal wir solche Zusammenstellungen derıben schon von Kowalewski[1]), Ramm[2]), Berkholz (l. c.) und ›eligmüller[3]) besitzen. Es ist ja bekannt, dass Marshall all[4]) das Rückenmark, „die mittelbare oder unmittelbare Quelle er Convulsionen", für den Ursprungsort der uns interessirenden 'ankheit hielt. Es ist auch bekannt, dass Kussmaul und Tenner[5]) ıen Schritt weiter gingen und die Medulla oblongata als Ursprungsıtte des epileptischen Krampfes bezeichneten. Ja es scheint, dass ın mit Consequenz den aufsteigenden Weg zur Hirnrinde einge-

---

1) Epilepsie. Medicina. 1889. No. 26ff. (russisch).

2) Der Einfluss einiger Gifte auf die Erregbarkeit der Hirnrinde. Dissert. .rjew 1893 (russisch).

3) Neuere Arbeiten über Epilepsie. Deutsche med. Wschr. 1894. Nr. 1—3.

4) Abhandl. über das Nervensystem. Aus dem Englischen von Dr. G. Kürscher. Marburg 1840. S. 103.

5) Untersuchungen über Ursprung und Wesen der fallsuchtartigen Zuckun:n u. s. w. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. III. 1857.

schlagen hat, bei der man anlangte, als Fritsch und Hitzig[1]) ihre neue von mancher Seite mit Skepsis aufgenommene Entdeckung von der directen Erregbarkeit der Hirnrinde veröffentlichten.

„Infolge der überwältigenden Thatsachen, welche die Reizung der motorischen Hirnrinde auf experimentellem wie pathologischem Wege an das Licht gebracht hat, haben sich unsere Anschauungen über die *Pathogenese des epileptischen Anfalls* vollständig geändert. Die vorher einer allgemeinen Anerkennung sich erfreuende ‚*medulläre*‘ Theorie Nothnagel's, welche das ‚Krampfcentrum‘ in das verlängerte Mark und die Brücke verlegte, ist durch die neuere ‚*corticale*‘ Theorie stark erschüttert worden.“[2])

Ich leugne nicht die Existenz des „Krampfcentrums“, welches ja von Binswanger[3]) von Neuem nachgewiesen worden ist. Ich schliesse mich aber der auch von meinem Lehrer Prof. Unverricht[4]) vertretenen Ansicht an, dass die typischen epileptiformen Convulsionen, deren Ablauf so charakteristisch ist, dass sie mit keiner anderen Krampfform verwechselt werden können, stets einer primären Erregung der motorischen Hirnrinde ihren Ursprung verdanken.

Meine Versuche bestätigen durchaus die Anschauung von der corticalen Genese der epileptiformen Krämpfe beim Hunde. Aus diesen Versuchen geht namentlich hervor, erstens, dass Krämpfe, welche sich in nichts Wesentlichem von den durch elektrische oder sonstige Reizung der Hirnrinde erzeugbaren epileptiformen Anfällen unterscheiden, mit absoluter Regelmässigkeit durch Natr. santonic. erzeugt werden können. Einen Beweis hierfür liefert zunächst mein Versuch I, wo ich das unverletzte Thier mit grossen Dosen Santonin vergiftete. Wie aus diesem Versuche ersichtlich, wird durch das Santonin ein sehr complicirtes Krampfbild erzeugt, das ich hier nicht nochmals beschreiben möchte. Wenn man aber mit aufmerksamem Auge die einzelnen Züge dieses Bildes aufzufassen und auseinanderzuhalten sucht, so gelingt es leicht, die typischen epileptiformen Krampfanfälle aus diesem Gewirr der Erscheinungen herauszuerkennen.

Durch die übrigen von mir benutzten Gifte — Carbolsäure und Physostigmin — habe ich keine epileptiformen Krämpfe hervorrufen können.

1) Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Reichert's und Du Bois Reymond's Archiv. 1870. S. 300.

2) Seeligmüller, l. c.

3) Kritische und experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese des epileptischen Anfalles. Archiv f. Psychiatrie. Bd. XIX. 1888. S. 759.

4) Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Epilepsie. Archiv f. Psychiatrie. Bd. XIV. 1883. S. 175. — Ueber tonische und klonische Muskelkrämpfe. Leipzig 1890.

Wenn ich nun bei Vergiftung mit Santonin die motorische Region auf der einen Seite unterschnitt — Versuch IV —, so dass die motorischen Centra für die Extremitäten und den Rumpf der gegenüberliegenden Seite von der Markmasse des Gehirns abgetragen wurden, so trat der epileptiforme Anfall anscheinend mit derselben Deutlichkeit und Stärke auf, wie beim unverletzten Thier. Die anfangs tonischen und sodann klonisch werdenden Krämpfe ergriffen mit einer explosionsartigen Geschwindigkeit die gesammte Musculatur beider Körperhälften, welche mit gleicher Intensität zuckten.

Die Thatsache, dass bei einseitiger Rindenzerstörung doch doppelseitige Krampfanfälle entstehen, erklärt Unverricht[1]) aus der Fähigkeit der Hirnrinde, beim Ausfall der einen Seite von der anderen Seite her beide Körperhälften mit klonischen Krampfimpulsen zu versorgen (secundärer Clonus in der durch die Rindenzerstörung paretisch gemachten Seite, nach Unverricht). In dieser Beziehung stimmt mein Versuch V vollkommen mit allen schon bekannten Thatsachen überein.

Wenn ich nun weiter die motorische Region *beider* Hirnhälften unterschnitt — Versuch V, VI und VII —, so fielen die epileptiformen Anfälle im Rumpf und in den Extremitäten vollkommen weg, und nur in der Gesichtsmusculatur, deren Centra durch die Unterschneidung nicht tangirt wurden, war das Eintreten der epileptiformen Anfälle deutlich zu erkennen. Die begleitenden Erscheinungen, Pupillenerweiterung und Athmungsstillstand, blieben gleichfalls erhalten. Wie man sieht, ergiebt sich also eine völlige Uebereinstimmung dieser toxischen Rindenepilepsie mit den epileptiformen Krämpfen, die wir durch sonstige auf die Hirnrinde applicirte Reize zu erzeugen vermögen.

Wenn ich durch diese Versuche schon bewiesen zu haben glaube, *dass die epileptiformen durch Santonin hervorgerufenen Krämpfe von der motorischen Hirnrinde ausgehen,* so habe ich doch noch in einigen Versuchen die Hirnschenkel beiderseitig — Versuch XIV und XV — sowie auch das Rückenmark durchschnitten — Versuch XXII — und den Thieren sodann Natr. santonic. eingeflösst; der zu erwartende Erfolg trat deutlich ein. Bei Hirnschenkeldurchschneidung fielen die epileptiformen Krämpfe vollständig weg und waren auch in der Gesichtsmusculatur nicht vorhanden. Das später zu besprechende blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers wurde durch diese Operation nicht beeinträchtigt. Bei Rückenmarksdurchtrennung war der epileptiforme Tonus und Clonus am Kopf und an der vorderen Körperhälfte aufs Deutlichste zu beobachten, die hinteren Extremitäten jedoch wurden von diesen Anfällen nicht mehr betroffen.

---

1) Ueber tonische und klonische Muskelkrämpfe. Leipzig 1890. S. 7.

Mit grossem Interesse habe ich die Erscheinung des *Zitterns* oder des *Tremor* beobachtet, den ich in allen meinen Versuchen mit Carbolsäure auftreten sah.

Das Bild der Carbolsäurevergiftung ist beim unverletzten Thier ein sehr mannigfaltiges — Versuch II — und auch bei den verschiedenen Thierindividuen verschieden; neben hochcoordinirten und associirten Krampfbewegungen — Lauf-, Stoss-, Tretbewegungen u. s. w. — finden sich mehr oder weniger weit ausgebildete, in der gesammten Körpermusculatur wahrnehmbare isolirte völlig uncoordinirte Muskelzuckungen und stets auch ein sehr auffälliger Tremor, welcher beim unverletzten Thier — Versuch II — im ganzen Körper vorhanden ist. Derselbe tritt mit grosser Lebhaftigkeit nach jeder neuen Injection von Carbolsäure auf und wird nach einiger Zeit wieder schwächer, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Bei den kurzen Zeitintervallen, durch die meine einzelnen Injectionen von einander getrennt waren, war der Tremor eigentlich permanent vorhanden.

Wenn es erlaubt ist, Analogien mit physiologischen und pathologischen Zuständen zu ziehen, so muss ich sagen, dass dieser Carbolsäuretremor die allergrösste Aehnlichkeit hat mit dem Zittern, welches beim Menschen und Thier durch starke Kälteeinwirkung entsteht und auch beim pathologischen Schüttelfrost, bei acuten Fieberzuständen vorkommt. Es ist ein energisches Schaudern, welches nicht nur zu sehen, sondern auch durch die aufgelegte Hand an allen Partien des Körpers, namentlich aber an kräftigen Muskelbäuchen sehr deutlich zu fühlen ist. Die sonstigen Arten des Zitterns — Tremor senilis, Tremor alcoholicus, der Tremor nach chemischen Vergiftungen mit Blei, Quecksilber u. s. w. — zeigen mit dem Carboltremor weniger Aehnlichkeit, weil bei ihnen nicht gleichzeitig die tonische Contraction der schaudernden Musculatur so deutlich vorhanden ist.

Wenn Thieren zunächst der Gyrus sigmoideus der Hirnrinde einoder doppelseitig unterschnitten wurde — Versuch VIII, IX und X — und sie dann mit Carbolsäure vergiftet wurden, so blieb das Krampfbild ziemlich dasselbe, wie beim unverletzten Thier, und namentlich wurde der Tremor dadurch in keiner Weise beeinflusst.

Wenn ich dagegen solche Thiere mit Carbolsäure vergiftete, denen die Hirnschenkel durchschnitten waren — Versuch XVII, XVIII und XIX —, so fiel der Tremor allemal fort, was um so auffallender war, als die übrigen Krampferscheinungen, wie z. B. die isolirten Muskelzuckungen, dabei unverändert blieben.

Nach Durchschneidung des Rückenmarks — Versuch XXIII, XXIV und XXV — war der Tremor nur noch in der oberen Körper-

hälfte zu bemerken, nach Durchschneidung der NN. cruralis und ischiadicus — Versuch XXVII — erschien die von dieser Operation betroffene Extremität ruhig, während der ganze übrige Körper zitterte und schauderte.

Diese Zusammenstellung meiner Versuche liefert den Beweis, *dass der acute Carboltremor durch die Intoxication solcher Theile des Centralnervensystems hervorgerufen wird, welche im Grosshirn oberhalb der Hirnschenkel gelegen sind, aber sich doch nicht in der motorischen Region der Hirnrinde befinden können.*

Die Aehnlichkeit des Carboltremors mit dem *Kälteschaudern* veranlasste mich, auch dieses letztere nach der Methode der Hirnschenkel- und Rückenmarksdurchschneidung einer experimentellen Untersuchung zu unterwerfen. Es zeigte sich, dass nach einer Rückenmarksdurchschneidung das Kältezittern in der unteren Körperhälfte fortfiel, oberhalb der Durchschneidungsstelle aber bestehen blieb. Nach einer Durchschneidung der Hirnschenkel — Versuch XX und XXI — war überhaupt kein Kältezittern mehr zu erzielen.

Entsprechend also der klinischen Aehnlichkeit verhält sich das Kältezittern auch in Bezug auf seinen Ursprungsort genau ebenso wie der acute Carboltremor.

Nach Beendigung meiner Versuche habe ich gefunden, dass auch Richet [1]) Thiere mit durchschnittenem Rückenmark hat frieren lassen. Das Resultat seiner Untersuchungen stimmt völlig mit dem meinigen.

Diese meine Versuche in Bezug auf das Kältezittern und den Carboltremor haben für mich viel Erfreuliches, denn sie *zeigen, dass Analogieschlüsse von toxischen auf pathologische und physiologische Krampfformen wohl zulässig sind* und befruchtend auf unsere Anschauungen über die letzteren wirken können.

Eine nähere Localisation der Ursprungsstätte des Zitterns habe ich nicht versucht, auch ist es sehr schwierig, sich aus den dürftigen gelegentlichen Andeutungen in der Literatur eine Vorstellung von derselben zu machen. In seiner speciellen Diagnose der inneren Krankheiten führt Leube [2]) an, dass man bei Erkrankung des Thalamus opticus Zittern beobachtet. Masing [3]) schliesst sich dieser Annahme auf Grund eines von ihm beobachteten und secirten Krankheitsfalles

1) Le frisson comme appareil de régulation thermique. Archives de physiologie 1893. p. 312.

2) Bd. II. Leipzig 1893. S. 188.

3) Ein Fall von isolirtem Sehhügeltumor. St. Petersb. med. Wochenschrift 1893. S. 377.

an. In einer gemeinsamen Arbeit haben dann Zuntz und Loewy[1]) das künstlich erzeugte Kältezittern am Menschen beobachtet und kommen zu dem Schluss, dass dasselbe durch thermogenetische Reflexe im Bereiche des Grosshirns und seiner Ganglien erzeugt werde. Meine eigenen Versuche mit Carbolsäure stehen in vollkommenem Einklang mit der Ansicht von Leube, Masing, Zuntz und Loewy. Denn ich sehe in dem Versuch XVI, wo trotz einseitiger Durchschneidung des Hirnschenkels auf beiden Körperhälften der Tremor zu fühlen war, keinen Widerspruch dagegen, da es bekannt ist, dass die eine Hemisphäre für die andere eintreten kann.

Ich möchte aber nicht unerwähnt lassen, dass auch abweichende Ansichten existiren. Talma[2]) hält es, ohne sich freilich auf anatomische und experimentelle Daten zu stützen, für wahrscheinlich, dass das Zittern durch Erregungszustände der Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarks bewirkt werde. Diese letztere Anschauung wird auch von Freusberg[3]) vertreten. Dieser Autor hat bei Hunden, denen das Rückenmark durchschnitten war, die Beobachtung gemacht, dass nach Durchnässung mit kaltem Wasser, sensibler Hautreizung und Muskelzuckung Zittern in den unterhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Körpertheilen auftritt. Ich habe, wie schon erwähnt, Derartiges nicht beobachtet.

Das *blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers* habe ich bei der Santoninvergiftung — Versuch I — beobachtet. Die Bezeichnung giebt den Vorgang, wie mir scheint, genau genug wieder, um eine ausführliche Beschreibung desselben überflüssig zu machen. Er erinnert in allen Stücken vollkommen an die plötzlichen Körpererschütterungen, die wohl ein Jeder öfter oder seltener an sich selbst kurz vor dem Einschlafen bemerkt hat. Das Gefühl, „als wenn man plötzlich durch das Bett durchfallen würde", wird durch solch ein plötzliches allgemeines Zusammenzucken bewirkt. Als pathologisches Symptom findet man es hin und wieder bei associirten hysterischen Krampfformen und bei der Chorea electrica erwähnt. Bei Kindern in den ersten Lebensmonaten gehört dieses plötzliche Zusammenfahren zu den häufigsten Reactionserscheinungen nach plötzlichen Gehörs- oder sonstigen Sinneseindrücken. Ebenso beobachtet man es oft bei Kindern im Fieber.

---

1) N. Zuntz, Ueber Wärmeregulation beim Menschen nach Versuchen des Herrn Loewy. Archiv f. Physiol. von Du Bois-Reymond. Leipzig 1889. S. 558.

2) Beiträge zur Kenntniss des Zitterns. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXXVIII. 1886. S. 1.

3) Ueber das Zittern. Archiv f. Psychiatrie. Bd. VI. 1876. S. 57.

Was die Localisation des blitzartigen Zusammenfahrens des ganzen Körpers nach Santoninvergiftung betrifft, so fand ich, dass es weder durch die einseitige — Versuch IV — noch durch die doppelseitige Unterschneidung des Gyrus sigmoideus — Versuch V, VI und VII — noch durch die Durchschneidung der Grosshirnschenkel — Versuch XIV und XV — beeinflusst wird; es fällt aber in den unterhalb der Durchschneidungsstelle des Rückenmarks gelegenen Körpertheilen fort — Versuch XXII. *Es muss also die Ursprungsstätte unterhalb der Hirnschenkel und oberhalb des Rückenmarks gelegen sein.* Es ist wohl möglich, dass das Nothnagel'sche Krampfcentrum[1]) in der Medulla oblongata und im Pons als der durch das Gift erregte Theil das Zusammenfahren hervorbringt.

Eine weitere Krampfform, welche ich durch die Carbolsäurevergiftung (Versuch II) erzeugen konnte, bilden die isolirten *Muskelzuckungen*, deren charakteristisches Auftreten ich schon in Versuch II beschrieben habe. Im Wesentlichen handelt es sich um plötzliche Contractionen, die in einzelnen Muskeln, ja, wie mir das namentlich am Glutaeus der Thiere, aufgefallen ist, manchmal auch nur in einzelnen Muskelabschnitten plötzlich auftreten und ebenso plötzlich wieder verschwinden. Dadurch sieht man ein unregelmässiges Muskelspiel an der ganzen Oberfläche des Thieres sich entfalten: bald hier, bald da springt unversehens ein Muskelbauch in die Höhe oder strammt sich eine Sehne, was namentlich am M. peroneus auffällt. Die Extremitäten fahren plötzlich ein wenig von ihrer Unterlage auf und sinken gleich wieder zurück, nie aber kommt es hierbei zu grösseren ausgiebigen coordinirten Bewegungen.

Nach Unterschneidung der Gyri sigmoidei der Hirnrinde — Versuch VIII, IX u. X — und nach Durchschneidung der Grosshirnschenkel — Versuch XVI, XVII, XVIII, XIX — bleiben die isolirten Muskelzuckungen unverändert bestehen; desgleichen hat auch die Durchschneidung des Rückenmarks — Versuch XIII, XIV und XV — keinen Einfluss auf dieselben; sobald man aber den N. cruralis und ischiadicus eines Hb. durchschneidet — Versuch XXVII —, schwinden diese Zuckungen aus der betreffenden Extremität, während sie im ganzen übrigen Körper voll ausgeprägt sind. *Die isolirten Muskelzuckungen nehmen also, wie das auch schon von* Paul Bert und Jolyet (l. c.), Salkowski (l. c.) und Plugge (l. c.) *bei Versuchen mit Carbolsäure gefunden wurde, vom Rückenmark ihren Ursprung.*

---

1) Nothnagel, Ueber den epileptischen Anfall. Volkmann's Sammlung 1872. Nr. 39. S. 309; ders., Die Entstehung allgemeiner Convulsionen vom Pons und der Medulla oblongata. Virchow's Archiv. Bd. XLIV. 1868.

Der Charakter dieser durch Carbolsäure hervorgerufenen isolirten Muskelzuckungen erinnert lebhaft an die Zuckungen, welche Unverricht[1]) bei der Myoclonie oder dem Paramyoclonus multiplex beschreibt, indem er sagt, dass sie *„blitzähnlich“* *„einzelne Muskeln* oder selbst *Theile derselben“* befallen, „aber nicht Stösse in *synergisch zusammenwirkenden Muskelgruppen“* hervorrufen, dass sie „häufig zu gar keinem *locomotorischen Effect* führen“ und „ganz *unregelmässig und ohne jeden Rhythmus“* *„im Allgemeinen die Muskelgruppen beider Körperhälften gleich stark“* heimsuchen.

Die vorstehende Beschreibung lässt die Aehnlichkeit dieser myoklonischen Zuckungen mit der hier in Rede stehenden toxischen Krampfform schon deutlich erkennen. Ich kann aber aus meiner persönlichen Anschauung bestätigen, dass thatsächlich die durch Carbolvergiftung bewirkten isolirten Muskelzuckungen die grösste Aehnlichkeit mit den Erscheinungen der Myoclonie am Menschen besitzen. Als Assistent der medicinischen Klinik habe ich nämlich Gelegenheit gehabt, die Krankheitsfälle, nach denen Unverricht sein Bild der Myoclonie gezeichnet hat, persönlich zu beobachten. Gleich bei meinem ersten Versuche mit Carbolsäure sprang mir die Gleichartigkeit der Erscheinungen hier und da ins Auge. Um so mehr bin ich geneigt, die Friedreich'sche[2]) Annahme zu acceptiren, dass die Muskelzuckungen der Myoclonie ihre Ursprungsstätte im Rückenmark haben.

Das Physostigmin habe ich eigentlich nur aus dem Grunde in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen, weil Berkholz[3]) angiebt, „dass *das Physostigmin in hohem Grade steigernd auf die Erregbarkeit der Rinde des Grosshirns wirkt,* und dass es bei Thieren epileptiforme Krämpfe hervorzurufen im Stande ist“. Mit grossen Hoffnungen gerade auf die letzte Angabe hin begann ich denn auch meine Versuche, es ist mir jedoch nur bei meinem ersten Physostigminversuch — Versuch III — gelungen, epileptiforme Anfälle hervorzurufen. Bei fünf weiteren Versuchsthieren fehlten dieselben jedoch vollständig, so dass ich annehmen muss, dass das erste von mir benutzte Thier zufällig für Epilepsie disponirt gewesen ist, wie solches als gelegentliches Vorkommen auch schon von Harnack und Witkowski[4]) und Husemann[5]) angegeben wird. Wenn Berkholz bei seinen

---

1) Die Myoclonie. Leipzig und Wien 1891. S. 43 ff.

2) Paramyoclonus multiplex. Virchow's Archiv. Bd. LXXXVI.

3) l. c. S. 22.

4) Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. V. 1876. S. 401.

5) Antagonistische und antidotarische Studien. Ebenda. Bd. X. 1879. S. 101.

Versuchen mit Physostigmin epileptiforme Anfälle beobachtet hat, so kann das wohl nur daran liegen, dass er seine Thiere durch die vorhergehende elektrische Reizung der Hirnrinde künstlich epileptisch gemacht hat. Dieses jedoch nur beiläufig.

Es ist bekannt, dass das Physostigmin eine hochgradige motorische Erregung des ganzen Nervensystems hervorruft, welche sich vorzugsweise in eigenthümlichen raschen *flimmernden Bewegungen* der Musculatur äussert. Etwas Aehnliches sieht man bei anämischen oder hochfiebernden Kranken, wenn sie plötzlich entblösst werden.

Ein Versuch mit Curare — Versuch XXXI —, durch welches ich die peripheren Nervenenden lähmte, lehrte mich, dass das Muskelflimmern, welches sich nach Untersuchungen des Gyr. sigmoideus — Versuch XI, XII und XIII — und nach Durchschneidung des N. cruralis und ischiadicus nicht änderte — Versuch XVIII und XXIX —, beim curaresirten Thier fortfällt. Ich muss also mit Westermann[1]), Papi[2]), Roeber[3]), Schoemann[4]), Alms[5]) und Schweder[6]) annehmen, dass das durch das *Physostigmin bewirkte Muskelflimmern durch eine Erregung der peripheren Endigungen* der Muskelnerven hervorgerufen wird.

Anmerkung bei der Correctur. Aus einer freundlichen persönlichen Mittheilung von Herrn Prof. Schmiedeberg ersehe ich, dass viele und namhafte Pharmakologen an der Annahme einer directen Muskelwirkung des Physostigmins festhalten. Der vereinzelte Versuch mit Curare, den ich ausgeführt habe, ist natürlich nicht im Stande, diese Ansicht zu widerlegen — das Eine aber dürfte feststehen, dass das Muskelflimmern nicht vom Rückenmark, sondern von den peripheren motorischen Endapparaten, sei es nun Nervenendigungen oder Muskelfaser, ausgeht.

Resultate.

Ich habe im Vorstehenden einen Versuch gemacht, durch Gifte klinisch wichtige Krampfbilder bei Hunden zu erzeugen und den Ursprungsort derselben aufzudecken. Ich glaube, dass diese Untersuchungen auch für die menschliche Pathologie von Bedeutung sein dürften, denn es gelingt häufig, aus dem bunten Intoxicationsbilde

1) Untersuchungen über die Wirkungen der Calabarbohne. Diss. Dorpat 1867.

2) Gazz. lombard. 1868. (Nach einem Ref.)

3) Ueber die Wirkungen des Calabarextractes auf Herz und Rückenmark. Diss. Berlin 1868

4) Ueber die Wirkung des Physostigmins auf die Pupille. Diss. Leipzig 1880.

5) Die sensible und motorische Peripherie in ihrem Verhalten gegen die Körper der Physostigmingruppe einerseits und die Atropin-Cocaingruppe andererseits. Archiv f. Physiologie. Leipzig 1888. S. 416.

6) Ueber Eserin und Eseridin. Diss. Dorpat 1889.

einzelne typisch wiederkehrende interessante Krampfformen zu erkennen, welche die grösste Aehnlichkeit haben mit vielen auch beim Menschen vorkommenden krampfhaften Bewegungsstörungen.

Mit grosser Wahrscheinlichkeit kann man wohl hoffen, dass auf diesem Wege manches Interessante zu Tage gefördert werden wird, und dass, ebenso wie das Studium der experimentellen Epilepsie beim Hunde und Kaninchen uns eine gewisse Einsicht in die genuine Epilepsie des Menschen geschafft hat, solche Versuche, wie die von mir vorgenommenen, dazu beitragen werden, die Pathogenese anderer menschlicher Krampfformen aufzuklären.

Kurz zusammengefasst gebe ich die folgenden Schlüsse:

1. *Die durch Natr. santonicum hervorgerufenen epileptiformen Anfälle nehmen ihren Ursprung in den motorischen Centren der Grosshirnrinde.*

2. *Der durch Carbolsäure bewirkte Muskeltremor, sowie das physiologische Kältezittern werden durch Erregungen im Grosshirn hervorgerufen.*

3. *Das blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers bei Santoninvergiftung geht von Theilen des Gehirns aus, welche unterhalb der Hirnschenkel liegen.*

4. *Die isolirten Muskelzuckungen bei Carbolvergiftung gehen vom Rückenmark aus.*

5. *Das flimmernde Muskelspiel bei Physostigminvergiftung wird durch die toxische Erregung der motorischen Nervenenden hervorgerufen.*

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

41. Ueber die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Thierkörper.

Von

med. cand. S. Lang.

Ueber die Umwandlung der Nitrile der Fettsäuren, insbesondere des Acetonitrils im Thierkörper liegen derzeit blos die Untersuchungen Giacosa's[1]) vor.

Derselbe beobachtete nach Fütterung mit Acetonitril im Harne seiner Versuchsthiere (Hunde) das Auftreten von Rothfärbung nach Zusatz von Eisenchlorid, eine Reaction, die er auf die Gegenwart von Essigsäure bezog. Er schloss daraus, dass das Acetonitril im Körper zu Essigsäure und Ammoniak umgewandelt wird. Diese Umwandlung entspräche genau dem Verhalten des Acetonitrils gegenüber chemischen Reagentien; dasselbe zerfällt nämlich bei Einwirkung von Säuren und Alkalien leicht unter Wasseraufnahme in Essigsäure und Ammoniak. Die Rothfärbung mit Eisenchlorid beobachtete Giacosa auch nach Fütterung mit Propionitril, für das er daher den analogen Zerfall in Propionsäure und Ammoniak annahm.

Ueber die Umwandlung der zur selben Reihe gehörigen Blausäure im Organismus ist bislang wenig bekannt; doch ist eine solche schon deshalb sehr wahrscheinlich, weil die Blausäure sich ausserhalb des Körpers leicht zersetzt und weil ihre Giftwirkung bei Verabreichung nicht letaler Dosen auffallend rasch vorübergeht.

In der so reichen Literatur über diese Vergiftung findet sich meist nur die Vermuthung (denn Beweise sind hierfür nicht erbracht),

---

1) Sur les transformations des nitriles. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. VIII. S. 95. Annali di chim. e di farmacologia. 1885 feb., aprile, maggio, agosto.

dass die Blausäure zum Theil unverändert durch Lunge und Haut ausgeschieden wird (Husemann[1]), Preyer[2]), Seidel[3])). Schauenstein[4]) fand in einem Falle von Cyanvergiftung im Destillate des Mageninhaltes einen Körper, welcher sich mit Eisenchlorid roth färbte, Quecksilber- und Silbersalze reducirte, und schliesst daraus auf eine Umwandlung der Blausäure zu Ameisensäure.

Die vorliegende Arbeit erstreckt sich blos auf die Nitrile der Fettreihe. Vorläufige Versuche, die mit Benzonitril angestellt wurden, lehrten, dass die Umwandlung der aromatischen Nitrile in anderer Weise erfolgt, worauf auch schon aus den Angaben Giacosa's geschlossen werden musste.

II.

Nach Verfütterung von Acetonitril in Dosen von $^1/_2$—9 ccm mit dem Futter an einen 18 k schweren Hund wurde im Harn constant das Auftreten einer Rothfärbung nach Eisenchloridzusatz beobachtet, deren Intensität je nach der gereichten Menge Acetonitril von einer leicht röthlichen Farbe bis zum tiefen Blutroth variirte. Diese Rothfärbung war bei Zusatz von Mineralsäuren beständig und veränderte sich auch beim Erhitzen nicht; sie konnte also nicht, wie Giacosa annahm, ausschliesslich in der Anwesenheit von Essigsäure begründet sein. Die Beständigkeit der angeführten Reaction legte vielmehr die Vermuthung nahe, dass der die Rothfärbung bedingende Körper eine Rhodanverbindung sei, eine Vermuthung, die durch den positiven Ausfall der qualitativen Rhodanreactionen an Wahrscheinlichkeit gewann.

Die fragliche Verbindung liess sich dem angesäuerten Harn durch Aether vollständig entziehen und war in demselben durch die Eisenchloridreaction nachweisbar. Die Rothfärbung konnte durch Weinsäure und Sublimat zum Verschwinden gebracht werden und trat nach Zusatz von Salzsäure wieder auf. Aus dem Aether ging der Körper leicht in ammoniakalisches Wasser über, das, sowie das Aetherextract die Colasanti'sche Probe[5]) (smaragdgrüne Färbung nach Zusatz verdünnter Kupfersulfatlösung) gab, und auf Zusatz von Reductionsmitteln (saures schwefligsaures Natrium) schied sich aus der mit Kupfersulfat versetzten Flüssigkeit ein weisser Niederschlag, Kupferrhodanür, ab; der Körper war ferner durch Silbersalze vollständig, durch Bleisalze zum grössten Theile fällbar. Das

---

1) Toxikologie. S. 716.

2) Die Blausäure. Bonn 1870.

3) Maschka's Handbuch der gerichtl. Medicin. Bd. II.

4) Citirt nach Cannstatt, Jahresber. über die Fortschritte der Pharmacie. 1857. Bd. I. S. 208.

5) Colasanti, Jahresberichte f. Thierchemie. Bd. XIX. S. 72.

auf die unten näher beschriebene Weise erhaltene Silbersalz unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, lieferte eine Flüssigkeit die, der Destillation unterworfen, im Destillate die Reactionen der Thiocyansäure und ihres Zersetzungsproductes, der Blausäure, gab.

Mit Sicherheit wurde die Natur des fraglichen Körpers als eine Rhodanverbindung durch die Analyse der Salze und die Reindarstellung als Rhodanammonium erwiesen.

Ein 18 k schwerer Hund erhält innerhalb dreier Tage 12 ccm Acetonitril. Die einzelnen Harnportionen werden zur Verhinderung der Gährung und Bindung der Thiocyansäure mit viel Ammoniak versetzt und im Eiskasten aufbewahrt; die gesammte die Eisenreaction gebende Harnmenge wird dann eingedampft, reichlich mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt und das Aetherextract behufs Bindung der Thiocyansäure mit ammoniakalischem Wasser geschüttelt. Die von Aether befreite wässrige Lösung wird mit Salpetersäure stark angesäuert, mit etwas sehr verdünnter Silbernitratlösung versetzt (zur Ausfällung von Spuren Chlor, die mit in den Aether übergegangen sein konnten), das Filtrat dann vollends mit Silbernitrat ausgefällt. Der Niederschlag wird sorgfältig mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, getrocknet und dann einzelne Portionen desselben zur Analyse verwendet. Das Silber wurde als Chlorsilber gewogen.

0,0703 g des Niederschlags lieferten 0,0609 g Chlorsilber entsprechend 0,0458 g Silber = 65,14 Proc.

Der Berechnung als Rhodansilber entsprechen 0,0457 g Silber = 65,06 Proc.

0,1062 g des Niederschlags lieferten 0,0927 g Chlorsilber entsprechend 0,0698 g Silber = 65,72 Proc.

Der Berechnung als Rhodansilber entsprechen 0,0691 g Silber = 65,06 Proc.

Analyse des Bleisalzes. Zur Darstellung wurde die in gleicher Weise wie oben erhaltene Lösung des Ammoniaksalzes mit basisch essigsaurem Blei gefällt, der erhaltene gelbe, krystallinische Niederschlag von basischem Rhodanblei durch lange Zeit mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen, bei 60° getrocknet und ein Theil desselben zur Analyse verwendet. Das Blei wurde als Bleisulfat gewogen.

0,2007 g des Niederschlags lieferten 0,2149 g Bleisulfat entsprechend 0,1468 g Blei = 73,14 Proc.

Der Berechnung als basischem Rhodanblei (CNS—Pb—OH) entsprechen 0,1473 g Blei = 63,40 Proc.

Zur Reindarstellung des Rhodansalzes wurde der aus anderen Fütterungsversuchen mit Acetonitril gesammelte Harn in der angegebenen Weise verarbeitet und zunächst das Silbersalz dargestellt. Nach sorgfältigem Waschen wurde dieses in Ammoniak gelöst, in die Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ueberschuss mittelst Luftdurchleiten vertrieben. Hierauf wurde vom Schwefelsilber

abfiltrirt und die vom gebildeten Schwefelammon schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit bei 40° verdunsten gelassen. Dabei schied sich Schwefel ab, der durch wiederholtes Aufnehmen des Rückstandes in Wasser und Filtriren entfernt wurde. Es resultirten schliesslich farblose Plättchen (Rhodanammonium), die die charakteristischen Rhodanreactionen gaben.

Bei diesen Fütterungsversuchen wurden nur dann Vergiftungserscheinungen beobachtet, wenn mehr als 5 ccm Acetonitril gereicht worden waren; sie bestanden blos in heftigem Erbrechen, das aber bald aufhörte.

Dies entspricht den Beobachtungen von Pelikan[1]) und Giacosa (l. c.), die Acetonitril nur in grossen Dosen wirksam fanden. Von Kaninchen wird es in Dosen bis zu 1 ccm subcutan ertragen. Wie der Kymographionversuch lehrte, hat es in dieser Menge keinen nennenswerthen Einfluss auf Blutdruck und Athmung. Auch im Harne der Kaninchen war stets die Rhodanreaction nachweisbar.

Das Auftreten von Thiocyansäure nach Fütterung mit Acetonitril kann, wenn man die Formel beider Körper vergleicht, nur so gedeutet werden, dass eine Spaltung zwischen den beiden Kohlenstoffen des Acetonitrils stattfindet und die abgespaltene CN-Gruppe eine Paarung mit dem Schwefelwasserstoffrest —SH eingeht. Es warf sich nun die Frage nach dem Verbleib der Methylgruppe auf.

Wie Pohl[2]) nachgewiesen hat, werden im Organismus frei auftretende Methylgruppen in Ameisensäure umgewandelt und als solche ausgeschieden, wenn die Menge der gebildeten Ameisensäure eine bestimmte Grenze übersteigt. Es wurde nun nach Darreichung von Acetonitril die Ameisensäure im Harne bestimmt und dazu die von Scala angegebene Methode benutzt, welche, wie Pohl (l. c.) ausführt, auch für den Harn scharfe Resultalte liefert. Es fand sich nun thatsächlich eine Vermehrung der Ameisensäureausscheidung, die von 0,03—0,05 g schwankte, während die Menge der Ameisensäure im normalen Harn desselben Thieres niemals die Höhe von 0,01 g erreichte. Dieser Befund spricht sehr für die Annahme, dass die abgespaltene CH_3-Gruppe im Körper zu Ameisensäure umgewandelt wird. Die von Pohl (l. c.) ausgesprochene Ansicht, dass Körper, welche die Methylgruppe an Kohlenstoff gebunden enthalten, zu keiner vermehrten Formiatausscheidung Veranlassung geben, erfährt durch voranstehende Thatsache eine Einschränkung in dem Sinne, dass

1) Beiträge zur gerichtlichen Medicin, Toxikologie und Pharmakodynamik. Würzburg 1858. S. 90.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 298.

;hylgruppen, welche an CN-Gruppen gebunden sind, ebenfalls eine mehrte Ameisensäureausscheidung bewirken können.

III.

Die Annahme, dass die CN-Gruppe aus dem Acetonitril abgelten und unter Paarung mit der Sulfhydrylgruppe zu Thiocyanre wird, erfuhr durch das Verhalten der Homologen volle Beigung.

Propio-, Butyro-, Capronitril an Thiere in kleinen Dosen verert, führten constant zum Auftreten von Thiocyansäure im Harn. analoge Umwandlung des restirenden Alkyls zur Fettsäure mit .ch viel Atomen Kohlenstoff konnte für diese Verbindungen nicht Sicherheit festgestellt werden; eine vermehrte Ausscheidung von eisensäure findet jedoch nicht statt. Wie aus anderen Beobachgen wahrscheinlich wird, besitzt der Organismus gegenüber der hyl-, Propyl-, Butylgruppe ein höheres Oxydationsvermögen, als enüber der Methylgruppe. Dabei erwiesen sich diese Körper als .ige Gifte.

a) Propionitril.

Ein Hund (7200 g schwer) erhält am 22. April 1 ccm Propionitril :r das Futter gemengt, das nicht vollständig gefressen wurde. 15 Mi:n nachher tritt anhaltendes Erbrechen ein. 23. April 5 h. erhielt ıelbe Thier 0,2 ccm Propionitril subcutan, um das vielleicht durch :ung der Magenschleimhaut bedingte Erbrechen zu vermeiden. 5 h. 40 m. jedoch wieder heftiges Erbrechen ein; am folgenden Tage wird das er auf der Seite liegend gefunden, in starker Dyspnoe. Von Zeit zu erfolgen tetanische Krämpfe, welche mit coordinirten Bewegungen Extremitäten abwechseln (Lauf-, Schwimmbewegungen) und Opisthoıs; beim Versuche, sich aufzurichten, stellt sich ein tetanischer Anein, die Athmung wird immer langsamer und angestrengter, und in hster Dyspnoe verendet das Thier um 12 h. Der Sectionsbefund ergab ıer Hyperämie an einzelnen Stellen des Magens und des Anfangsles des Darmes keine Veränderungen. Die Hyperämien sind wohl Rechnung der reizenden Wirkung des per os applicirten Propionitrils ıetzen.

28. April. Ein Kaninchen erhält 11 h. 0,2 ccm Propionitril subn; Nachmittags 3 h. liegt es auf der Seite in starker Dyspnoe; zeitıe erfolgen tetanische Contractionen der Extremitäten, welche von dinirten Bewegungen unterbrochen sind. Opisthotonus. Unter Zune der Dyspnoe um 5 h. Tod. Die spektroskopische Untersuchung Blutes ergab normalen Befund.

7. Mai. Kaninchen (1520 g) erhält 9 h. 20 m. 0,15 ccm Propionitril :utan; hierauf wird am Kymographion Blutdruck und Athmung verhnet. Bis 10 h. 50 m. zeigten die Curven keine Abweichung vom malen. Es wurden nun noch 0,3 ccm verabreicht; jetzt traten die

Krampferscheinungen ein, ohne dass sich am Blutdruck eine Aenderung vollzog, abgesehen von den die Krämpfe begleitenden kurzdauernden Steigerungen; die Athemcurve zeigte zunehmende Dyspnoe bis zur Respirationslähmung. Andere Versuche lieferten dasselbe Vergiftungsbild. Die Giftigkeit des Propionitrils wurde bereits von Pelikan (l. c.), Giacosa (l. c.), Lapicque[1]) beobachtet, von Anderen, z. B. Rossbach[2]), bestritten.

b) Butyronitril.

15. Mai. Ein Kaninchen erhält 3 h. 15 m. 0,2 ccm Butyronitril; 4 h. 50 m. liegt es auf der Seite; Laufbewegungen, dazwischen Opisthotonus, hierauf allgemeine Paralyse und in starker Dyspnoe Tod.

24. Mai. Kaninchen (1400 g) erhält 10 h. 1 ccm einer 40proc. Lösung von Butyronitril; hiernach werden keine Vergiftungserscheinungen beobachtet. 25. Mai 2 ccm derselben Lösung subcutan; Mittags tritt Dyspnoe ein, Krämpfe, deren Ausbruch ein Schrei vorangeht, Springbewegungen mit den Extremitäten; die Krämpfe wiederholen sich in Pausen, es folgt starker Tetanus mit Opisthotonus, Protrusio bulbi, Luftschnappen, hochgradige Dyspnoe und um 4 h. der Tod. Sectionsbefund negativ.

c) Capronitril.

Ein Kaninchen erhält 3 h. 0,2 ccm Capronitril; 3 h. 30 m. treten Krämpfe auf, dann folgt eine Pause. Plötzlich tritt heftiger Tetanus mit Trismus und Opisthotonus auf, dem jedesmal ein Schrei vorangeht. Dann folgen klonische Krämpfe, zumeist in Form von Laufbewegungen; dieses Stadium dauert 2 Stunden; dabei ist der Kopf stets nach einer Seite gewendet und kehrt, in eine andere Stellung gebracht, wieder in die ursprüngliche Lage zurück. Nach wiederholten vergeblichen Versuchen, die immer neue Krampfanfälle auslösten, richtet sich das Thier endlich auf und beginnt taumelnden Ganges sich im Kreise zu bewegen, dann wieder rückwärts zu laufen, bis es auf Widerstand stösst; zeitweise treten Anfälle von Opisthotonus auf, die einen solchen Grad erreichen, dass das Thier ähnlich einem aufwartenden Hunde auf die Hinterpfoten zu sitzen kommt; diese schweren Symptome klingen allmählich ab, und durch ein Stadium gesteigerten Bewegungsdranges kehrt das Thier zur Norm zurück. Nach einer Pause von 2 Tagen erhält dasselbe Thier 0,25 ccm subcutan. 10 Minuten nach der Injection wird es unruhig, bekommt Opisthotonus, Trismus, läuft rückwärts und im Kreise. Nach einer Ruhepause stösst es plötzlich einen Schrei aus und beginnt in wildem Bewegungstriebe in grossen, hohen Sprüngen durch das Zimmer zu jagen. In dem nachfolgenden Erschöpfungsstadium tritt unter Dyspnoe der Tod ein.

Auch nach Verfütterung des Anfangsgliedes der Nitrilreihe, der Blausäure, konnte der Nachweis von Thiocyansäure im Harne erbracht werden. Die Schwierigkeit, genügend grosse Dosen dieser so giftigen Substanz beizubringen, wurde leicht durch wiederholtes Dar-

1) Comptes rendus de la soc. de biol. 1889. p. 251.

2) Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre. IV. Aufl. S. 571.

reichen kleiner nicht toxischer Gaben überwunden. Es gelang auf diese Weise, grösseren Hunden nach und nach bis 0,2 g Blausäure in Form von Cyankalium beizubringen, ohne dass Vergiftungserscheinungen eintraten.

IV.

Um über die Menge und den Verlauf der Rhodanausscheidung eine Vorstellung zu gewinnen, wurden quantitative Bestimmungen der Thiocyansäure angestellt. Die Methode, deren ich mich hierzu bediente, war folgende: Der Harn wurde nach Volhard titrirt; auf diese Weise erfuhr ich die Gesammtmenge der im Harn enthaltenen Chloride und Rhodanide; dann wurde die gleiche Menge Harn in der Platinschale unter Zusatz chlorfreien Salpeters vorsichtig verascht und in der Asche das Chlor bestimmt; die Differenz beider Bestimmungen ergab die Menge der vorhandenen Thiocyansäure. Wie ich mich durch Vorversuche mit Lösungen von bekanntem Rhodangehalt, die normalem, von unterschwefliger Säure freiem Hundeharn zugesetzt wurden, überzeugte, liefert diese Methode scharfe Resultate.[1]) Es folgen nun einige Versuche.

I.

Ein 18 k schwerer Hund erhielt am 10. April 2 ccm, am 11. April 5 ccm, am 12. April 5 ccm Acetonitril. In dem am 11. entleerten Harne trat die Eisenchloridreaction auf, aber so schwach, dass von einer quantitativen Bestimmung Abstand genommen wurde.

Im Harne vom 12. fanden sich 0,8879 g Thiocyansäure.
= = = 13. = = 0,3814 g =
= = = 14. = = 0,4066 g =
= = = 15. = = 0,3065 g =
= = = 16. = = 0,2542 g =

Im Harne vom 17. trat nur ganz schwache Rothfärbung auf.
12 ccm Acetonitril = 8,4 g enthalten 5,3 g CN.
2,2366 g CNSH enthalten 0,987 g CN.

II.

1. Mai. Dasselbe Thier erhält 5 ccm Acetonitril, wie früher, mit dem Futter; am 2. Mai tritt die Reaction im Harne auf und dauert bis zum 7. Der Harn wird vom 1.—8. unter reichlichem Ammoniakzusatz gesammelt und im Eiskasten aufbewahrt.

In der Gesammtmenge finden sich 0,7063 g Thiocyansäure.
5 ccm Acetonitril = 3,5 g enthalten 2,219 g CN.
0,7063 g Thiocyansäure enthalten 0,3112 g CN.

1) Der Harn stammte von demselben Thier, an dem die Fütterungsversuche ausgeführt wurden.

III.

20. April. Der Hund erhält 5 ccm Acetonitril.

21. April. Es werden irrthümlicher Weise noch 5 ccm gereicht, die sogleich erbrochen wurden; die Reaction trat am 21. Nachmittags auf und dauerte bis zum 27. Der Harn bis zu diesem Zeitpunkte gesammelt, enthielt 1,3449 g Thiocyansäure, entsprechend 0,59 g CN.

Was in diesen Versuchen zunächst auffiel, ist der Verlauf der Rhodanausscheidung; sie beginnt 16—24 Stunden nach der Einverleibung und hält je nach der Grösse der Dosis verschieden lange Zeit an, ein Verhalten, das schon Giacosa aufgefallen war. Die Hauptmengen der ausgeschiedenen Thiocyansäure erscheinen am 2. bis 3. Tage im Harne, dann klingt die Ausscheidung allmählich ab.

Dieselben Verhältnisse fanden sich auch bei der quantitativen Bestimmung des Rhodans nach Fütterung mit Blausäure. Wegen der kleinen hier in Betracht kommenden Mengen, die auf eine grosse Harnmenge vertheilt waren, wurde das Verfahren zur Rhodanbestimmung in der Weise abgeändert, dass die Titration in einem kleineren Volum ausgeführt werden konnte.

Zu diesem Behufe wurde dem stark angesäuerten Harn durch Aether alles Rhodan entzogen, dieses aus dem Aether in alkalisches Wasser übergeführt und mit diesem nach starkem Ansäuern mit Salpetersäure in der gleichen Weise wie oben mit dem Harne verfahren. Die Aetherextraction und Bindung des extrahirten Rhodans an mit Kalilauge versetztes Wasser wurde in einem dazu construirten Apparate vorgenommen, wo beide Processe in der Kälte allmählich und selbstthätig vor sich gingen. Die Darreichung der Blausäure fand in der bereits angegebenen Weise statt.

22. Mai. Hund erhält 9 ccm einer Cyankaliumlösung [1]), von der 1 ccm = 3,9 mg reiner Blausäure entsprach,

			in 3	Portionen	=	35,1	mg HCN.
23. Mai	20 ccm	=	5	=	=	78,0	= =
24. =	25	= =	5	=	=	97,5	= =
25. =	30	= =	6	=	=	117,0	= =

Die Ausscheidung von Rhodan dauerte bis zum 28. Mai; der bis zum 29. gesammelte Harn wurde der oben erwähnten Behandlung unterzogen. Es fanden sich 0,0899 g Thiocyansäure, enthaltend 0,039 g CN. 0,227 g Blausäure enthalten 0,2185 g CN.

Es wird also auch nach Blausäurefütterung ungefähr dieselbe relative Menge an Rhodan ausgeschieden, wie nach Acetonitril, $^1/_5$—$^1/_6$ des theoretisch möglichen Rhodans.

---

1) Die Bestimmung der Blausäure im Cyankalium geschah durch Titration nach Liebig.

Die ausgeschiedenen Rhodanmengen bieten aber keinen Anhaltspunkt zur Beurtheilung des Umfangs der im Organismus wirklich stattgefundenen Rhodanbildung; denn das Rhodan wird im Körper leicht weiter verändert. Dafür spricht eine Beobachtung Bruylants[1]), der nach Verabreichung von 0,1 g Rhodanammonium in einem Falle eine Steigerung der normalen Rhodanausscheidung um 0,01 g, in einem anderen um 0,008 g fand, dafür spricht ferner das Ergebniss eines von mir angestellten Versuches.

Das in den früheren Versuchen benutzte Thier erhielt 0,166 g Rhodankalium (entsprechend 0,1009 g Thiocyansäure) per os. Die Ausscheidung des Rhodans im Harne war, wie bereits J. Munk[2]) gelegentlich bemerkte und in meinen Acetonitril- und Blausäureversuchen ebenfalls zu Tage trat, eine sehr schleppende. In dem gesammelten Harne fanden sich 0,017 g Thiocyansäure, also ungefähr 1/6 der eingeführten Menge. Somit wird von dem eingeführten Rhodan der grössere Theil im Körper verändert. Da das im Organismus aus Nitrilen entstehende Rhodan den gleichen, seine Veränderung bedingenden Momenten unterliegen muss, wie das verfütterte, da ferner der im Harn zur Ausscheidung kommende Bruchtheil in beiden Fällen nahezu derselbe ist, so ist anzunehmen, dass sowohl beim Acetonitril, als auch bei Blausäure jedenfalls ein sehr beträchtlicher Theil, möglicher Weise alles Cyan in Rhodan übergeführt wird.

V.

Die beobachtete Spaltung der Nitrile im Thierkörper steht in einem unerwarteten Gegensatz zu dem Verhalten bei den üblichen chemischen Eingriffen. Dieses lehrt, dass die Cyangruppe unmittelbar an den Kohlenstoff des Alkyls gebunden ist, im Gegensatz zu den Isonitrilen, wo die Bindung durch Vermittlung des Stickstoffs erfolgt. Wenn daher beim Zerfall des Acetonitrils im Körper einerseits die CN-, andererseits die CH_3-Gruppe abgespalten wird, so stellt dieser Vorgang die Sprengung einer Kohlenstoffkette dar, die wir sonst im Thierkörper nur bei Ablösung der Carboxylgruppe am Ende einer Kohlenstoffkette zu beobachten pflegen.[3]) Eine endständige $C\equiv N$-Gruppe ist somit für den intermediären Stoffwechsel — falls der Rest der Fettreihe angehört — ebenso gut abspaltbar wie die COOH-

1) Jahresber. f. Thierchemie 1888. S. 134.

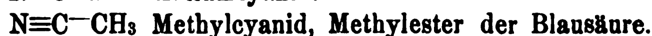
2) Virchow's Archiv. Bd. LXIX. S. 354.

3) So erscheint z. B. die Phenylpropionsäure als Hippursäure im Harn, so wird die Mandelsäure zu Benzoesäure oxydirt.

Gruppe unter gleichen Verhältnissen. Wenn Benzonitril C_6H_5-CH, kein Rhodan liefert, so kann dies als Analogie zur Benzoesäure — C_6H_5—COOH — aufgefasst werden, bei welcher auch die Carboxylgruppe für den Thierkörper unabspaltbar ist.

Trotzdem ist vom theoretischen Gesichtspunkte aus das Verhalten der Nitrile nicht so überraschend; es entspricht ihrem Charakter als normale Cyanide:


N≡C—K Kaliumcyanid.


N≡C—CH_3 Methylcyanid, Methylester der Blausäure.

Es wurde nun versucht, die im Organismus ablaufende Reaction ausserhalb des Körpers nachzuahmen. Acetonitril wurde mit Schwefelnatrium [1]) in Substanz und festem Kali durch längere Zeit bei 40° erhalten und wirklich die Bildung von Thiocyansäure beobachtet. Dasselbe gelang bei den Homologen. Die Ursache dieser von den bekannten Reactionen der Nitrile abweichenden Reaction kann nur in dem völligen Ausschluss des Wassers gelegen sein. Es liegt daher die Vermuthung nahe, dass im Organismus die Spaltung der Nitrile unter ähnlichen Verhältnissen erfolge, und die Synthese zu Thiocyansäure an einem Orte stattfinde, wo die Einwirkung des Wassers ausgeschaltet ist. Das Ergebniss dieser Versuche entspricht der von Prof. Hofmeister [2]) ausgesprochenen Ansicht, dass am Orte der Synthese im Organismus die hydrolytische Wirkung unschädlich gemacht sein müsse.

Bei der Leichtigkeit, mit der die erwähnte Paarung zu Thiocyansäure im Körper sich vollzieht, ist ein Schluss auf das Vorkommen von Cyangruppen dieser Art im Organismus gestattet. Da ein beträchtlicher Theil der in Form von Nitrilen oder Blausäure vorhandenen Cyangruppen als Rhodan im Harne erscheint, so ist nicht anzunehmen, dass beim intermediären Eiweisszerfall Nitrile einschliesslich der Blausäure in irgend nennenswerther Menge frei werden; sonst müsste die normale Rhodanausscheidung viel grössere Werthe aufweisen, als die von den betreffenden Untersuchern gefundenen. Ferner müsste es in diesem Falle gelingen, durch Zufuhr schwefelabspaltender Körper eine reichlichere Rhodanausscheidung zu erzwingen. Meine dahin gerichteten Versuche fielen negativ aus.

Die Paarung mit der Sulfhydrylgruppe stellt eine neue Form der im Thierkörper ablaufenden Synthesen dar, der vielleicht für den intermediären Stoffwechsel eine grössere Bedeutung zukommt. So

---

1) Das verwendete Schwefelnatrium war cyanfrei.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 214.

liegt die Vorstellung nahe, dass die Sulfhydrirung bei der Bildung der gepaarten Schwefelsäuren eine Rolle spielt, indem zuerst die Anlagerung der SH-Gruppe an das Phenol, dann erst die Oxydation zur SO_3H-Gruppe erfolgt. Auch das von Salkowski[1]) beobachtete Auftreten von unterschwefliger Säure nach Fütterung mit Isaethionsäure — $SO_2 \begin{matrix} C_2H_4 . OH \\ OH \end{matrix}$ geht über in $SO_2 \begin{matrix} SH \\ OH \end{matrix}$ — ist als eine Sulfhydrirung des Schwefelsäurerestes aufzufassen.

Diese Synthese stellt in unserem Falle einen ausgesprochenen Entgiftungsvorgang dar, wenn man unter Entgiftung die Ueberführung eines giftigen Körpers in einen minder giftigen ohne Rücksicht auf die zeitlichen Verhältnisse der Umwandlung versteht. Am klarsten tritt dies bei der Umwandlung der Blausäure hervor, indem dieses heftige Gift in eine relativ unschädliche Verbindung übergeführt wird. Denn wie aus den Arbeiten von Pelikan[2]), Paschkis[3]), Podcopaëw[4]) hervorgeht, wirken Rhodanverbindungen erst in Mengen toxisch, wie sie als Umwandlungsproducte der Blausäure nie auftreten können. So sind z. B. Dosen von 0,003 g Blausäure pro Kilo Kaninchen sicher letal, während Rhodan bei Kaninchen erst bei 0,5 g toxische Wirkungen entfaltet (Pelikan).

Diese Synthese birgt zugleich einen therapeutischen Hinweis; denn wenn es gelänge, das in den Thierkörper gelangte Cyan durch Zufuhr schwefelabgebender Substanzen vor Aeusserung der toxischen Wirkung in Rhodan überzuführen, so wäre dem Zustandekommen der Vergiftung vorgebeugt. Vorläufige Versuche in dieser Richtung ergaben die Möglichkeit einer solchen Entgiftung. Es gelang, Kaninchen die das Doppelte der sicher ermittelten letalen Dosis von Blausäure erhalten hatten, durch intravenöse Darreichung von Schwefelnatrium, noch besser von Natriumthiosulfat am Leben zu erhalten.

Bemerkenswerth ist, dass die oft ventilirte Frage von der relativen Ungiftigkeit der Nitrile gegenüber den Isonitrilen (Hermann) durch vorliegende Beobachtungen eine gänzliche Verschiebung erfährt. Hat man früher gerade die Isonitrile deshalb als der Blausäure ähnlich wirksam angesehen, weil sie die CN-Gruppe nicht als Glied einer Kohlenstoffkette enthalten und sie leicht abspalten lassen, so kann, nachdem der Nachweis erbracht ist, dass im Organismus die Nitrile

1) Chem. Ber. Bd. IX. S. 140. Virchow's Archiv. Bd. LXVI. S. 315.

2) l. c. S. 95,

3) Med. Jahrbücher d. Gesellsch. d. Aerzte 1885.

4) Citirt bei Paschkis.

einen analogen Zerfall aufweisen, von einem physiologischen Gege satz aus diesem Grunde nicht wohl die Rede sein. Ob ein solch überhaupt besteht, ist aus den bisherigen Versuchen nicht mit Siche heit zu ersehen. Man vergleiche nur die unter einander kaum zu ve einbarenden Versuchsreltate bezüglich der Wirkung des Propionitri von Pelikan, Giacosa, Rossbach, Lapicque.

Nach meinen Versuchen muss ich schliessen, dass blos das Ac tonitril relativ ungiftig ist, während Propio-, Butyro- und Capronit eine ausgesprochene und zwar eigenartige Giftwirkung besitzen.

XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

42. Zur Kenntniss des giftigen Bestandtheils der Oenanthe crocata und der Cicuta virosa.[1])

Von

Dr. Julius Pohl,
Assistent am Institut.

Cicuta virosa, der Wasserschierling[2]), und Oenanthe crocata, die giftige Rebendolde[3]), gehören zu den ältest bekannten Giftpflanzen. Bedenkt man, dass beide zahlreiche Opfer gefordert haben, so muss es Wunder nehmen, dass so wenig über die nähere Natur ihrer giftigen Bestandtheile festgestellt worden ist.

Die Literatur über die chemischen Bestandtheile der Cicuta virosa ist wiedergegeben durch Anführung der ausgezeichneten Arbeit Böhm's[4]) aus dem Jahre 1876. Vorher wurde nichts von Bedeutung und seitdem überhaupt nichts mehr über diesen Gegenstand mitgetheilt. Ueber Oenanthe crocata liegt nur eine Dissertation von P. Bloc (1873) vor, der, wie schon Cormerais und Pihan im Jahre 1830, das „Harz" der Pflanze als den Träger ihrer Giftigkeit erkannte.

I. Oenanthe crocata.

Da diese ein heftiges Krampfgift enthaltende Pflanze in Deutschland wild nicht vorkommt, das Vergiftungsbild derselben dem deut-

---

1) Nur durch Unterstützung der „Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen" wurde mir die Beschaffung und Verarbeitung genügender Mengen der bei uns nicht einheimischen Oe. crocata ermöglicht. Ich spreche hierfür der Gesellschaft meinen ergebensten Dank aus.

2) Cicuta des Plinius ist Conium maculatum.

3) Die Pflanze wird in Frankreich als Oenanthe à suc jaune oder Oe. safrané oder Navet du diable, in England als Hemlock Water dropwort, Five-finger root, Dead tongue bezeichnet.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V.

schen Leser somit nicht geläufig sein dürfte, sei vorerst gestattet, über die Verbreitung derselben und die Art der Vergiftung Näheres zu berichten.

In England, Frankreich, den Niederlanden, an vereinzelten Stellen Italiens kommt Oenanthe crocata in Sumpfgegenden und an Wasserläufen in grösseren Beständen vor.

Giftig ist vorwiegend das Rhizom, doch ist auch ein Vergiftungsfall nach Genuss der Blätter mitgetheilt.[1]) Ich selbst habe nur die Wurzel toxisch gefunden, indem das frische Laub von aus Florenz bezogenen Exemplaren sich für Kaninchen als gänzlich unschädlich erwies, während die Wurzel typische Erscheinungen hervorrief.

Die Wurzel der erwachsenen Pflanze ist makroskopisch äusserst charakteristisch gestaltet, so dass sie gleich der der Cicuta virosa auf den ersten Blick erkannt und gemieden werden kann.

Von einem etwa 1½ cm dicken, gemeinschaftlichen Stock entspringen fingerförmig gespreizt 3—5—7, je nach dem Alter der Pflanze 5—15 cm lange, in ihrem oberen Theil spindelig oder knollig verdickte, im untersten Theil die ursprünglich fadenförmige Beschaffenheit beibehaltende Wurzeln. Frisch zeigen diese eine gelbbraune, getrocknet eine graubraune gerunzelte Aussenrinde, sowie von der Basis bis zur Spitze in gleichmässigen Abständen seichte Längsriefen, 10—12 an der Zahl.

Der Querschnitt zeigt unter dem dünnen Periderm ein homogenes weisses Grundgewebe, in dem die quergetroffenen Gefässbündel und Harzschläuche als braune Punkte unregelmässig zerstreut liegen.[2])

Der angebrochenen frischen Wurzel entquillt ein eigenthümlicher, im Geruch an Petersilie erinnernder Milchsaft, der anfangs blassgelb, allmählich an der Luft dunkelgelb wird.

In der oben erwähnten, mir leider im Original nicht zugänglichen Dissertation von Bloc aus dem Jahre 1873 werden 124 Fälle von Vergiftungen, darunter 54 mit tödtlichem Ausgang angeführt. Seitdem wächst die Casuistik alljährlich um einen oder mehrere Todesfälle.

Die meisten Vergiftungsfälle kommen durch Verwechslung mit einigermaassen ähnlich riechenden Umbelliferen, Pastinak oder Seller zu Stande. Nur in einem Falle wurde die Oenanthe zu einem Mordversuch benutzt.

Die Pflanze ist natürlich nicht in allen Entwicklungsstadien, nicht

1) Siehe Beckurt's Jahresbericht 1869. S. 529.

2) Näheres über die Mikroskopie der Oenanthe, der Cicuta und verwandter Umbelliferenwurzeln siehe Lotos, Bd. XIV. Prag 1893 bei F. Tempsky.

an allen Orten, zu allen Jahreszeiten gleich giftig. So erzählt Christison[1]), dass die Wurzel von Woolwich sehr wirksam sei, unwirksam hingegen jene von Liverpool. Jedenfalls bedarf es von den reifen Knollen sehr wenig, um tödtliche Vergiftungen zu erzielen. Der Tod erfolgt bei genügender Menge in 1—2 Stunden. Selbst so grosse Thiere, wie Kühe und Pferde, erliegen dem Gifte rasch. Ich hebe aus der Casuistik einen Fall heraus, wo ein Fuhrmann, der, um sich von Scorbut zu heilen, Oenantheknollen genossen hatte, in $1^1/_2$ Stunden nach ihrer Aufnahme starb, während sein Pferd, das ebenfalls mit den Knollen gefüttert wurde, nach $2^1/_2$ Stunden zu Grunde ging.

Die Vergiftungserscheinungen bestehen der Hauptsache nach aus Anfällen von klonischen Krämpfen, die schliesslich unter allgemeiner Erschöpfung, durch Athemstillstand zum Tode führen. Statt einer allgemeinen Schilderung sei hier ein Fall von Massenvergiftung nach Bossey mitgetheilt.[2])

„Eine Anzahl Sträflinge assen, während sie an der Arbeit beschäftigt waren, von den Blättern und Wurzeln der Oenanthe. Nach ungefähr 20 Minuten stürzte ein Mann anscheinend ohne Vorboten unter starken Convulsionen nieder, welche bald aufhörten, aber einen wilden Ausdruck in seinem Gesicht zurückliessen. Bald nachher verfielen neue in eben solche Convulsionen und in Unempfindlichkeit. Das Gesicht des zuerst Befallenen wurde roth und livid, aus Mund und Nase drang blutiger Schaum; das Athmen war stertorös und convulsivisch, dabei starke Prostration der Kräfte und Gefühllosigkeit: er starb **5 Minuten** nach Beginn der Symptome. Ein zweiter starb unter ähnlichen Symptomen in einer viertel Stunde, obgleich die Magenpumpe angewendet und einige Blätter mit der Flüssigkeit entfernt worden waren. Ein dritter, welcher beim Wegschaffen der ersten beiden geholfen hatte, wurde selbst von Convulsionen befallen und starb in ungefähr einer Stunde, und bald nach ihm starb ein vierter trotz der eingreifenden Behandlung mit kalten Uebergiessungen, Brechmitteln, Reizmitteln, reizenden Einreibungen und dem Gebrauch der Magenpumpe. Zwei andere Fälle verliefen tödtlich, der eine am 9., der andere am 11. Tage, und in diesem Falle zeigte sich Reizung der Darmschleimhaut."

Wohl die ersten Versuche mit der Wurzeln von Oenanthe crocata stellten Cormerais und Pihan 1830 an, die ihre Thiere unter allgemeinen Krämpfen der quergestreiften Musculatur — also dem Haupt-

1) Treatise on Poisons, Edinbourg 1844. p. 860.
2) Aus Taylor, „Die Gifte". Bd. III. S. 346.

symptom aus dem Vergiftungsbild am Menschen — an Erschöpfung zu Grunde gehen sahen. 1876 sprach Böhm die Vermuthung aus, dass die Oenanthe mit Cicuta virosa, Coriaria myrtifolia, dem Toxiresin u. s. w. zur Gruppe der nach Art der Pikrotoxin wirkenden Gehirnkrampfgifte gehört: d. h. Gifte, die an Fröschen durch Erregung des sogenannten Heubel'schen Krampfcentrums eigenartige Krämpfe erregen, während am Warmblüter Krämpfe auftreten, die durch ihren ausgesprochen coordinirten klonischen Charakter (Laufbewegungen, Schwimmbewegungen) deutlich von den vorwiegend spinal angreifenden Krampfgiften, z. B. Strychnin scheidbar sind.

Meine eigenen Versuche erhoben die Böhm'sche Vermuthung zur Gewissheit: das Oenanthotoxin ist in seinem Vergiftungsbild, seinen Angriffspunkten beim Kalt- wie Warmblüter mit dem Cicutoxin identisch.

In den letzten Jahren haben sich mehrere Autoren (Köppen, Gottlieb, Kossa) mit der feineren Ausarbeitung der Symptomatologie der Pikrotoxinwirkung beschäftigt, in der Deutung der Krampferscheinungen aber sind wir über den Böhm'schen Standpunkt nicht hinausgekommen. In welcher Weise sich am Warmblüter durch Abtragung einzelner Hirntheile Aenderungen im Ablauf der Giftwirkung ergeben, lehrt die Studie Kramer's[1]) über das in seiner Wirkung verwandte Santonin.

a) Darstellung und Eigenschaften des Oenanthotoxins.

Das von mir verwendete Material bestand aus frisch von Nantes (Westfrankreich) bezogenen Wurzeln.

Die zu kleinen Scheiben geschnittenen lufttrockenen Stücke werden mit 96 proc. Alkohol in der Wärme extrahirt, die Extracte durch Destillation eingeengt; wenn die Consistenz derselben anfängt dickflüssig zu werden, werden sie im Trockenofen bei 40° zur Syrupdicke eingeengt, dann mit kaltem Wasser gewaschen, bis keine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz vorhanden ist. Die braunen Extracte werden nun wieder in der nothwendigen Alkoholmenge gelöst, mit alkoholischem Bleiacetat gefällt, das Filtrat mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumsulfat entbleit, das Filtrat im Vacuum eingedampft, mit Aether gefällt. Das ätherische Filtrat wird auf ein kleines Volumen gebracht und mit starkem wässrigen Alkali versetzt. In dem letzteren löst sich eine beträchtliche Menge einer physiologisch unwirksamen Harzsäure, während die wirksame Substanz in Aether gelöst bleibt. Durch Wechseln der Alkalilösung wird alle Harzsäure entfernt, dann wird der Aether so lange mit Wasser gewaschen, bis dasselbe neutral reagirt. Die ätherische

1) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XIV (aus Prof. Knoll's Institut).

Lösung wird nun nach Filtriren durch trockene doppelte Filter bis zur Syrupdicke eingeengt.

Nun beginnt die zeitraubendste Phase der Darstellung: Die Befreiung des Secretes von einem in demselben theils krystallinisch, theils gelöst enthaltenen unwirksamen Phytosterin durch Extraction mit Petroläther. Dieser in feinen strahligen Drusen oder in grösseren Platten krystallisirende, farblose, mit concentrirter Schwefelsäure roth werdende Körper ist löslich in Aether, Chloroform, Aceton, Benzol, Eisessig und Petroläther. Da in die erstgenannten Lösungsmittel das wirksame Princip selbst übergeht, so bleibt nur die Extraction mit Petroläther übrig, in dem das Oenanthotoxin nur schlecht löslich ist. Man extrahirt also vorerst mit niedrig siedendem Petroläther im Schwarz'schen Apparat und fällt dann die ätherische Lösung noch etwa 20—30 mal mit Petroläther nach vorangehendem Lösen in Aether. Filtrirt man immer die concentrirten ätherischen Lösungen, so bleibt bei der Schlechtlöslichkeit des Phytosterins in Aether ein Theil am Filter zurück, während der andere Theil allmählich in den Petroläther übergeht. Erst dann, wenn ein Tröpfchen des eingedickten ätherischen Extracts bei starker mikroskopischer Vergrösserung sich als ganz homogen erweist, nirgends farblose krystallinische Nadeln oder Druschen, auch nicht nach Aetherzusatz, zu finden sind, ist die Darstellung beendet.

Das endlich gewonnene Product stellt eine dunkelbraune, homogene, selbst in dünner Schicht nur schwer trocknende harzähnliche Substanz dar, die einen eigenthümlich fettigen, kaum mehr an die Mutterpflanze erinnernden Geruch besitzt.

Die Thatsache, dass es trotz anhaltender Bemühung nicht möglich war, durch ein indifferentes Lösungsmittel eine weitere Trennung dieses Productes in physiologisch wirksame und unwirksame Antheile zu erzielen, sowie der Umstand, dass man durch das eingeschlagene Verfahren auch bei verschiedenen Darstellungen schliesslich analytisch gleich zusammengesetzte Präparate erhielt, macht es wahrscheinlich, dass in diesem Körper, wenn er auch amorph erhalten wurde, doch eine einheitliche Substanz vorlag.

Das Oenanthotoxin hatte folgende Eigenschaften. Es ist löslich in: Methyl-Aethyl-Amylalkohol, Chloroform, Aether, Aceton, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Essigäther, Benzol, Carbolsäure, Pyridin, unlöslich in Petroläther, Wasser, verdünnten kalten Alkalien und Säuren.

Beim Erwärmen mit wässriger Natronlauge trübt es sich durch Emulsionsbildung. Das Filtrat ist schwach gelb gefärbt und giebt mit verdünnter Schwefelsäure eine ätherlösliche Trübung.

Durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischer Kalilauge wird es in amorphe, in kalter Lauge lösliche Säuren übergeführt von denen eine in Aether und Alkohol, die andere nur in Alkohol löslich ist. Diese Säuren stehen in ihren Eigenschaften jenen Substanzen nahe,

die man mit dem Sammelnamen „Harzsäuren" zu bezeichnen pflegt. Diese Harzsäuren des Oenanthotoxins sind physiologisch unwirksam, durch die Alkalibehandlung wurde ein anderes Product neben den Säuren aus dem Oenanthotoxin nicht gebildet. Vermuthlich steht das letztere zu den ersten im Verhältniss eines Säureanhydrids zur Säure.

Das Oenanthotoxin verliert durch tagelanges Erwärmen auf 70° und durch wochenlanges Stehen über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur an Wirksamkeit, ferner büsst es allmählich an Lösungsfähigkeit in Aether ein.

Die zur Elementaranalyse benutzten Präparate waren durch Eintrocknenlassen der ätherischen Lösungen in grossen flachen Schalen gewonnen und über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebracht. Die Analysen sind sämmtlich im offenen Rohr, im Sauerstoffstrom ausgeführt.

I. 0,2969 g geben 0,7229 CO_2 und 0,195 H_2O = 66,40 Proc. C, 7,29 Proc. H.

II. Diese und die folgenden Analysen stammen von einem Präparate einer 2. Darstellung: 0,2791 g geben 0,6787 CO_2 und 0,1835 H_2O = 66,41 Proc. C, 7,30 Proc, H.

III. 0,1751 g geben 0,4273 CO_2 und 0,1164 H_2O = 66,55 Proc. C, 7,39 Proc. H.

IV. 0,2114 g geben 0,5162 CO_2 und 0,1432 H_2O = 66,44 Proc. C, 7,52 Proc. H.

Mittelwerth: C = 66,45
H = 7,37.

Die aus diesen Zahlen berechenbaren Formeln sind $C_{17}H_{22}O_5$ oder ein Multiplum mit C = 66,66 H = 7,18 oder $C_{33}H_{42}O_{10}$ mit C = 66,38, H = 7,02 Proc.

Ein bei 60° im Trockenkasten getrocknetes, noch wirksames Präparat ergab folgende Werthe:

V. 0,1664 g geben 0,4069 CO_2, 0,1076 H_2O = 66,69 C, 7,18 Proc. H.

Zahlen, die zu den Werthen der erst angeführten Formel recht gut stimmen.

Vom lufttrockenen Oenanthotoxin genügen für den Frosch wenige Milligramm, um nach 1/2—1 Stunde heftige und tödtliche, ganz mit dem Pikrotoxinbild übereinstimmende Krämpfe auszulösen. Als Beispiel der Giftwirkung an Kaninchen sei folgender Versuch angeführt.

Ein 830 g schweres Kaninchen erhält um 10 h. 45 m. nicht ganz 0,02 g in Alkohol gelösten, mit Wasser ausgefällten Oenanthotoxins subcutan. 11 h. 55 m. treten krampfhafte Bewegungen in den vorderen Extremitäten auf, die Respiration steigt von 27 auf 41 in 10 Secunden, leichter Opistothonus stellt sich ein. Nach Vorübergehen desselben hockt das vordem sehr unruhige Thier still zusammengekauert im Käfig. Nach einigen Minuten treten wieder Streckungen in den Vorderbeinen auf;

aus dem Käfig genommen läuft das Thier anfangs eine Strecke zurück, dann zwei-, dreimal im Kreise herum, jagt dann wie gehetzt durch den Laboratoriumsraum, einen Schlupfwinkel aufsuchend. Dort brechen alsbald sich wiederholende allgemeine klonische Krämpfe (Laufbewegungen, Schwimmbewegungen, Trismus) aus, und nach 1/2 Stunde tritt Tod durch Respirationsstillstand ein.

b) Cicutoxin.

Nachdem das Oenanthotoxin in vorbeschriebener Weise dargestellt war, benutzte ich dasselbe Verfahren zur Darstellung des Cicutoxins. Die schliesslich erhaltene Substanz stimmte in ihren Eigenschaften ganz mit den von Böhm für diesen Körper angegebenen: sie war homogen, zähflüssig, amorph und physiologisch kräftig und typisch wirksam. Insbesondere sei hervorgehoben, dass sich in den unreinen Extracten dasselbe Phytosterin befand, wie in denen der Oe. crocata, und dass es auch hier oft 20facher Fällung mit Petroläther bedurfte, um diesen Körper völlig zu entfernen. Es fiel mir auf, dass das Cicutoxin im Vergleich zum Oenanthotoxin viel schwerer eintrocknet, selbst in dünnster Schicht auf Porzellanplatten ausgegossen Tage lang zäh bleibt. Ferner unterscheidet sich das Cicutoxin von dem Oenanthotoxin noch dadurch, dass es in kaltem Alkali zwar in ganz geringer Menge, aber deutlich mit gelber Farbe löslich ist, während das Oenanthotoxin fast unlöslich ist.

Analysen:

I. Lufttrockenes, durch Stehen über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebrachtes Präparat.

0,1001 g geben 0,2539 CO_2 und 0,0704 H_2O = 69,17 Proc. C und 7,81 Proc. H.

II. 0,0920 g geben 0,2326 CO_2 und 0,0717 H_2O = 68,95 Proc. C und 8,65 Proc. H.

Mittelwerth C = 69,06
H = 8,23.

Bei 70° getrocknetes, feinst pulverisirtes Cicutoxin giebt folgende Werthe:

III. 0,1279 g geben 0,3272 CO_2 und 0,095 H_2O = 69,77 C und 8,25 H.

IV. 0,1266 g geben 0,3226 CO_2 und 0,0938 H_2O = 69,49 C und 8,23 H.

Wird das Cicutoxin mit alkoholischer Kalilauge digerirt, so liefert es gleich dem Oenanthotoxin Säuren, die wasserlösliche Salze bilden.

Cicutoxin wurde mit alkoholischer Kalilauge durch 5 Stunden im Wasserbade digerirt, der trockene Rückstand in Wasser gelöst, mit ver-

dünnter Schwefelsäure gefällt, bis zur neutralen Reaction des Waschwassers gewaschen, in Aether aufgenommen, zur Trockene gebracht. Als es noch einmal dieser Procedur unterworfen wurde, ging nur etwa die Hälfte der freien Säure in Aether über, die andere Hälfte löste sich jedoch vollständig in Alkohol.

Die in Aether und Alkohol lösliche Harzsäure, zur Gewichtsconstanz getrocknet, gab folgende analytische Werthe:

I. 0,1913 geben 0,4775 CO_2 und 0,1346 H_2O = 68,07 C und 7,81 Proc. H.

II. 0,1847 geben 0,4590 CO_2 und 0,1272 H_2O = 67,77 C und 7,63 Proc. H.

Die Zahlen lehren, dass durch Ueberführung in die physiologisch unwirksamen Harzsäuren eine weitgehende Zersetzung des Cicutoxins nicht stattgefunden hat.

Beim Schmelzen des Cicutoxins mit Kali erhielt ich zweimal — bei kleinen Mengen Substanz — aus der angesäuerten Schmelze einen ätherlöslichen, gelben Körper, der mit Eisenchlorid eine dunkelviolette Färbung gab, mit Bleiacetat aus der wässrigen Lösung gefällt wurde. Hingegen gab er keine Vanillinreaction und ebensowenig die Millon-Plugge'sche Reaction.

Die Oxydation mit Kaliumpermanganat lieferte ausser Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren kein verlässlich bestimmbares Product.

Reducirt man Cicutoxin mit Zinkstaub im Wasserstoffstrom, so geht bei starkem Erhitzen in Form von gelben Dämpfen ein sich in gelbbraunen Tropfen im kälteren Theil des Rohres condensirender und ganz allmählich im vorgelegten Alkohol oder Benzol mit gelber Farbe lösender Körper über.

Dabei nimmt die vorgelegte Lösung eine prächtige blaugrüne Fluorescenz an, die bei Verdünnung besonders deutlich wird. Der starke Geruch des Körpers erinnert an Guajacol. Die Substanz ist löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Eisessig, unlöslich in verdünnten Alkalien und Säuren.

Nach Befreiung vom Lösungsmittel durch Abdampfen stellt sie eine dickflüssige, dunkelbraune, theerartige Flüssigkeit dar, die unter Ausstossung gelber, schwer beweglicher Dämpfe zwischen 180 und 190° überdestillirt; der grösste Theil geht bei 185° über. Eine zur Orientirung unternommene Analyse dieses Körpers, der mit Millon's Reagens nicht reagirte, ergab folgende Zahlen:

0,1457 g geben 0,4447 CO_2 und 0,1228 H_2O_1 = 83,24 Proc. C und 9,36 H.

Ein Körper von der Zusammensetzung $C_{15}H_{20}O$ verlangt 83,33 Proc. C. und 9,25 Proc. H.

Ein in seinen äusseren Eigenschaften völlig mit dem vorstehenden übereinstimmender Körper wurde auch aus dem Oenanthotoxin gewonnen. Derselbe ist in Gaben, in denen die Muttersubstanzen tödtlich wirken, physiologisch wirkungslos.

Nach dem Vorstehenden unterscheidet sich das Cicutoxin vom Oenanthotoxin durch die etwas grössere Löslickeit in Alkali, durch die Schwierigkeit, beim Trocknen fest zu werden, und durch den höheren Kohlenstoffgehalt. Doch möchte ich hieraus noch keinen endgültigen Schluss auf die chemische Verschiedenheit beider Substanzen ziehen, da es doch möglich ist, dass diese Unterschiede noch auf die Gegenwart geringer Mengen von Verunreinigungen zu beziehen sind. Insbesondere sei hervorgehoben, dass die dauernde Befreiung des Cicutoxins von alkalilöslichen Bestandtheilen niemals so vollständig gelingt wie beim Oenanthotoxin.

Weitere Untersuchungen werden sich mit dem Abbau dieser Stoffe, insbesondere mit den beschriebenen Reductionsproducten zu beschäftigen haben. Vielleicht führen diese dann zu einem Aufschluss über die chemische Zugehörigkeit dieser so mühsam darstellbaren, räthselhaften Körper.

Prag, 15. Juli 1894.

XVI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

43. Versuche über Bluteindickung und ihre Folgen.

Von

Dr. Adalbert Czerny.

Eine Bluteindickung ist in zweifacher Weise vorstellbar. Dieselbe kann entweder dadurch zu Stande kommen, dass das Blut nur wasserärmer wird, woraus eine Abnahme der Gesammtblutmenge resultiren müsste, oder in der Art herbeigeführt werden, dass bei gleichbleibender Gesammtmenge die Consistenz des Blutes eine Steigerung erfährt. Wenn man von Bluteindickung ohne weitere Einschränkung des Begriffes spricht, so ist damit stets die erstere gemeint. Die Gesetzmässigkeit, mit der das Blut unter physiologischen Verhältnissen Schwankungen seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften ausgleicht, lässt erwarten, dass eine Verschiebung beider, wie sie eine Bluteindickung nothwendiger Weise zur Folge haben muss, sich durch prägnante Erscheinungen äussern müsse. Letztere festzustellen, war die Aufgabe nachstehender Versuche.

I. Bluteindickung durch Wasserverlust.

Um eine solche zu erzielen, wurde eine Reihe von Versuchen vorgenommen, welche dahin gerichtet waren, bei Thieren unter maximaler Steigerung der Wasserabgabe durch die Haut und die Respirationsorgane und gleichzeitigem Ausschlusse von Wasseraufnahme durch den Darmtractus eine bis zum Tode führende Verarmung der Gewebe und des Blutes an Wasser hervorzurufen.

Als Versuchsthiere dienten junge Katzen. Dieselben wurden in eine grosse, horizontal gelagerte Glasglocke gebracht, welche an ihrer Basis durch eine angepasste Platte luftdicht abgeschlossen werden konnte. Zwei Hälse an der Glocke ermöglichten die Zu- und Abfuhr der für die Athmung des Thieres nothwendigen Luftquantität, deren Bewegung durch die Verbindung mit einer Wasserstrahlpumpe erreicht wurde. Die in

die Glasglocke eintretende Luft musste zuvor ein System von Chlorcalciumröhren passiren, welches hinreichte, um die angesaugte Luft vollständig zu trocknen. Behufs Bestimmung der von den Thieren abgegebenen Wassermenge war einerseits in der Glasglocke (für die Thiere unerreichbar) eine flache Schale mit Schwefelsäure angebracht, deren Gewicht bekannt war, andererseits wurde die aus der Glocke austretende Luft durch ein System gewogener, mit Schwefelsäure und Chlorcalcium beschickter Röhren geleitet. Aus der Gewichtszunahme ergab sich die Grösse des Wasserverlustes der Thiere.

Da Vorversuche zeigten, dass die Thiere unter diesen Bedingungen bei Zimmertemperatur lange am Leben bleiben, so dass zu den eventuellen Erscheinungen der Wasserentziehung die Folgen der Inanition als störende Complication hinzutreten, so wurde eine Steigerung der Wasserabgabe bei den Thieren in der Weise angestrebt, dass der ganze Apparat in einem sehr geräumigen Wärmeschrank untergebracht wurde, dessen Temperatur mittelst eines Regulators beliebig hoch eingestellt werden konnte. Die Thiere vertrugen in der trockenen Atmosphäre eine Erwärmung bis auf 38 ° C. ohne wahrnehmbare Aenderung ihres Verhaltens. Eine weitere Steigerung der Temperatur verursachte Dyspnoe, welche sich durch sehr frequente Athmung bei geöffnetem Munde und vorgestreckter Zunge äusserte. Mit der Erwärmung der Luft über 39° C. stieg ferner die Körpertemperatur der Thiere, und dieser Umstand liess befürchten, dass der Tod der Thiere durch Ueberhitzung erfolgt, bevor eine Bluteindickung sich entwickelt oder solche Grade erreicht, dass sie greifbare Symptome hervorrufen könnte. Bei den Versuchen wurde deshalb angestrebt, die Temperatur in der Glocke nicht über 39° C. ansteigen zu lassen.

Unter diesen Bedingungen in der trockenen Atmosphäre gehaltene Kätzchen zeigten anfangs keine abnormen Erscheinungen, später und immer deutlicher, je näher dem Tode, fiel an denselben eine grosse Mattigkeit auf. Während die Thiere in den ersten Stunden, wenn man sich der Glasglocke näherte, Fluchtversuche machten, blieben sie in den späteren Stadien ganz ruhig liegen. War die Mattigkeit schon weit vorgeschritten, so schwand sie auch nicht, wenn man die Thiere aus der trockenen, warmen Luft herausnahm. Sie verharrten in jeder Lage, in welche sie gebracht wurden, und aufgestellt fielen sie bei leichtem Anstossen um, ohne sich selbst wieder zu erheben. Der Uebergang in das Stadium der Mattigkeit war ein ganz allmählicher. Die Stimme der Kätzchen wurde dabei immer schwächer und ging schliesslich in vollständige Aphonie aus. An den Augenlidrändern sammelten sich Secretborken an, welche zuweilen zu einer Verklebung der Augenlider führten. Eine auf-

fallende Erscheinung, die einzige zugleich, welche den baldigen Eintritt des Todes vermuthen liess, war eine träge und stark verlangsamte Reaction auf Hautreize. An 2 Thieren, die in dem Stadium der Mattigkeit aus der Glasglocke herausgenommen und durch Wasserzufuhr am Leben erhalten wurden, war im Harne Eiweiss nachweisbar.

Der Zeitpunkt des Todes war lediglich abhängig von der Höhe der Temperatur. Und zwar ergaben zahlreiche Versuche, dass bei Temperaturen über 35 ° C. Differenzen von 1 bis 2 Graden wesentlichen Einfluss auf die Lebensdauer der Thiere in der trockenen Atmosphäre ausüben. Es mag genügen, folgende Beobachtungen anzuführen.

Körpergewicht der Katze vor dem Versuche	Temperatur der Luft	Tod trat ein nach
679 g	31,0—32,2° C.	15 Tagen
416 =	33,1—35,0 =	8 =
545 =	36,8—38,0 =	58 Stunden
445 =	37,5—38,4 =	43 =
382 =	38,0 - 39,0 =	27 =
355 =	38,8 —39,5 =	20 =

Bei der Section der Thiere waren an den Organen makroskopisch zumeist gar keine Veränderungen sichtbar. In wenigen Fällen waren an der Pleura pulm. stecknadelkopfgrosse vereinzelte Blutungen vorhanden. Das Blut wurde wiederholt im Herzen und in den grossen Gefässen ungeronnen vorgefunden. Aus dem Sectionsbefunde liess sich somit die Todesursache nicht ermitteln.

Es erschien nun zunächst wissenswerth, welchen Grad die Wasserabgabe erreichen muss, um den Tod eines Thieres herbeizuführen. Nachstehende Reihe von Versuchen zeigt, wie viel von dem gesammten Körpergewichtsverluste auf die Wasserabgabe entfällt.

Körpergewicht der Katze vor dem Versuche	Die abgegebene Wassermenge	Gewichtsverlust, bei welchem der Tod eintrat
209 g	27 g	27 g
310 =	41 =	41 =
336 =	75 =	80 =
468 =	79 =	82 =
304 =	74 =	83 =
402 =	98 =	112 =
476 =	115 =	118 =
461 =	120 =	125 =

Aus den angeführten Zahlen geht hervor, dass der Körpergewichtsverlust bei Versuchen, die nicht länger als 36 Stunden dauern

allein eine Schätzung der stattgehabten Wasserabgabe zulässt. Es wurde deshalb in den übrigen Versuchen von der Bestimmung des Wasserverlustes abgesehen und derselbe aus dem Körpergewichtsverluste der Thiere erschlossen.

Letzterer ist um so grösser, je niedriger die Temperatur, bei der die Wasserabgabe stattfindet. In übersichtlicher Weise ist dies aus folgenden Versuchen abzulesen.

Körpergewicht der Katze vor dem Versuche	Körpergewichtsverlust, bei welchem der Tod eintrat		Temperatur der Luft
	in g	in Proc.	
536 g	96	17,9	38,5—39,8° C.
355 „	69	19,4	38,8—39,5 „
382 „	91	23,8	38,0—39,0 „
422 „	116	26,2	38,0—39,2 „
359 „	102	28,4	37,0—38,5 „
445 „	129	28,9	37,5—38,4 „
457 „	141	30,8	37,8—39,0 „
545 „	223	40,9	36,8—38,0 „
416 „	191	45,9	33,0—35,0 „

Die grossen Unterschiede der Körpergewichtsverluste, bei welchen der Tod erfolgt, lassen demnach die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass letzterer nicht von der Grösse der Wasserabgabe allein abhängig ist. Da vielmehr die Gewichtsabnahme mit steigender Temperatur kleiner und damit gleichzeitig die Lebensdauer der Thiere kürzer wird, so muss der schädigende Einfluss auf das Leben der Thiere der Schnelligkeit der Wasserabgabe zugesprochen werden.

Bemerkenswerth erscheint es ferner, dass Thiere gleichen Alters den Aufenthalt in der warmen trockenen Atmosphäre verschieden lange ertragen. So ergab sich in 4 Versuchen, bei welchen je 2 Kätzchen von einem Wurfe zu gleicher Zeit in die Glasglocke eingeschlossen wurden, dass die beiden Thiere niemals synchron zu Grunde gingen.

Bei dem I. solchen Versuche ging die Katze A (Gewicht 445 g) nach 44 Stunden und einem Gewichtsverluste von 28,9 Proc. zu Grunde. Die Katze B (Gewicht 407 g), welche in derselben Zeit 27,0 Proc. an Gewicht verloren hatte, war noch im Stande, zu laufen.

II. Versuch: Katze A (Gewicht 536 g) verendete nach 19 Stunden und einer Gewichtsabnahme von 17,9. Proc. Katze B (Gewicht 685 g) hatte gleichzeitig 20,1 Proc. an Gewicht eingebüsst, lebte, konnte sich jedoch nicht mehr erheben.

III. Versuch: Von 2 Kätzchen wurde A (Gewicht 545 g) nach 2½ Tagen todt, B (Gewicht 420 g) noch lebend vorgefunden. A hatte 40,9 Proc. und B 27,6 Proc. an Gewicht verloren.

IV. Versuch: Katze A (Gewicht 422 g) verendete nach 2 Tagen und einer Gewichtsabnahme von 26,2 Proc., während Katze B (Gewicht 349 g), welche indessen 28,6 Proc. ihres Körpergewichtes verloren hatte, noch lebte.

In den eben angeführten 4 Versuchen wurden die Kätzchen, welche einen Wasserverlust erlitten hatten, der bei den gleichzeitig eingeschlossenen Thieren den Tod zur Folge hatte, so zu retten versucht, dass denselben, nachdem sie vorgesetztes Wasser verweigerten, subcutan physiologische Kochsalzlösung (im 1. Versuche 30 ccm, in den übrigen 50 ccm) injicirt wurde. Dreimal wurde der gewünschte Effect erzielt. Die Thiere erholten sich rasch. Bei dem 4. Versuche ging die Katze trotzdem zu Grunde. Dabei wurde jedoch beobachtet dass die subcutan injicirte Kochsalzlösung nicht zur Resorption gelangte, sondern nach dem Tode an der Injectionsstelle vorgefunden wurde.

Die Wasserabgabe äussert sich am Blute zunächst in der Weise, dass dessen Gesammtmenge abnimmt. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde nach der Methode von Welcker die Blutmenge von 4 Katzen ermittelt, von welchen 2 unversehrt waren und 2 so lange der raschen Wasserabgabe ausgesetzt worden waren, bis deren Folgeerscheinungen den Tod der Thiere bereits in kürzester Zeit erwarten liessen.

Die Blutmenge der ersten 522 g schweren Katze betrug 34,04 ccm, somit 6,5 ccm auf 100 g Körpergewicht. Die Blutmenge der zweiten 477 g schweren Katze betrug 41,5 ccm, somit 8,7 ccm auf 100 g Körpergewicht. Die dritte Katze (Gewicht 643 g) wurde zur Untersuchung herangezogen nach einem durch Wasserabgabe bedingten Gewichtsverluste von 32,0 Proc. Ihre Blutmenge betrug 31,85 ccm, somit 4,9 ccm auf 100 g Initialkörpergewicht. Bei der vierten Katze (Gewicht 943 g), welche vorher 21,8 Proc. ihres Gewichtes durch Wasserabgabe verloren hatte, betrug die Blutmenge 43,14 ccm, somit 4,5 ccm auf 100 g Initialkörpergewicht.

Die Abnahme der Blutmenge kann demnach mit Rücksicht auf die Grösse von Blutverlusten, welche Thiere ohne Lebensgefahr ertragen, nicht als Todesursache aufgefasst werden.

Beurtheilt man die Bluteindickung durch Wasserabgabe aus der Zunahme der rothen Blutkörperchen in der Raumeinheit, so ergiebt sich, dass dieselbe mehr von der Schnelligkeit der Wasserabgabe als von deren Grösse abhängig ist. Als Beleg hiefür möchte ich folgende Beobachtungen anführen.

1. 416 g schwere Katze wird bei einer Temperatur von 33—35 °C. im Trockenraume gehalten.

Vor dem Versuche		7,093,333	rothe	Blutkörperchen	im	Cubikmillimeter.
Am 3.	Tage	7,200,000	=	=	=	=
= 4.	=	7,650,000	=	=	=	=
= 5.	=	9,970,000	=	=	=	=
= 6.	=	10,266,666	=	=	=	=
= 7.	=	früh todt vorgefunden. Körpergewichtsverlust 45,9 Proc.				

2. 359 g schwere Katze mit 7,400,000 rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter. Temperatur in der Glasglocke während des Versuches 37,0 bis 38,5 ° C.

Am 2.	Tage	8,153,333	rothe	Blutkörperchen	im	Cubikmillimeter.
= 3.	=	8,200,000	=	=	=	=
= 4.	=	9,333,333	=	=	=	=
= 5.	=	9,700,000	=	=	=	=
= 6.	=	früh todt vorgefunden. Körpergewichtsverlust 28,4 Proc.				

3. 355 g schwere Katze mit 7,626,666 rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter. Temperatur der Luft während des Versuches 38,8—39,5° C.

Nach 17 Stunden 10,720,000 rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter.
= 20 = Tod. Gewichtsverlust 19,4 Proc.

Erfolgt somit die Wasserabgabe langsam, so wird lange Zeit hindurch der Wassergehalt des Blutes von den Geweben ausgeglichen. Bei rascher Wasserverarmung des Blutes ist dagegen ein Ausgleich nicht genügend schnell möglich, und die Bluteindickung tritt bereits zu einer Zeit ein, wo die Gewebe noch nicht im gleichen Grade wasserarm sein können.

Der Trockenrückstand des Blutes von Thieren nach dem Tode infolge Wasserverlustes betrug in den Fällen, in welchen ich Gelegenheit hatte, die Bestimmung sofort nach eingetretenem Tode vorzunehmen, 27,9 Proc., 25,4 Proc., 26,1 Proc. und 26,6 Proc. gegenüber 15,81 Proc., 14,53 Proc., 15,9 Proc. und 14,32 Proc. bei normalen Thieren.

Behufs Beurtheilung der mechanischen Störung, welche aus der Bluteindickung resultirt, wurden Messungen der Viscosität des Blutes vorgenommen. In denselben wurde der von Arrhenius[1]) angegebene Apparat benutzt. Destillirtes Wasser brauchte, um von der ersten bis zur zweiten Marke auszuströmen:

bei	einer	Temperatur	von	21,0 ° C.	104	Secunden.
=	=	=	=	21,2 ° C.	102	=
=	=	=	=	21,4 ° C.	100	=
=	=	=	=	21,8 ° C.	99	=

Das Blut wurde defibrinirt zur Untersuchung verwendet. Normales Katzenblut brauchte zur Ueberwindung des Reibungswiderstandes

1) Zeitschr. f. physik. Chemie. Bd. I. 1887. S. 286.

1. bei einer Temperatur von 20,0 ° C. 3 Minuten 50 Secunden.
2. = = = = 20,2 ° C. 3 = 45 =
3. = = = = 20,7 ° C. 2 = 21 =

Das Verhalten der Viscosität des Blutes bei Katzen nach verschieden grossen Wasserverlusten war folgendes:

1. Versuch. 439 g schwere Katze mit 6,986,000 rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter verlor nach einem Aufenthalte von 20 Stunden in trockener Luft bei einer Temperatur von 39,0—39,2 ° C. 17,9 Proc. an Gewicht. Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug nach dieser Zeit 7,920,000. Um aus dem Viscosimeter auszuströmen, brauchte das Blut bei 20,5 ° C. 4 Minuten 15 Secunden.

2. Versuch. 822 g schwere Katze mit 7,090,000 rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter. Nach 24 Stunden in trockener Luft bei 38,6 bis 39,2 ° C. 9,810,000 rothe Blutkörperchen und 20,3 Proc. Gewichtsabnahme. Das Blut brauchte 5 Minuten 17 Secunden bei 20,2 ° C., um das Capillarrohr des Viscosimeters zu passiren.

3. Versuch. 715 g schwere Katze. Trockenrückstand ihres Blutes 15,8 Proc. Nach 26 Stunden in trockener Luft bei einer Temperatur von 38—39 ° C. Trockenrückstand des Blutes 19,9 Proc., Körpergewichtsverlust 18,1 Proc. Ausflussgeschwindigkeit des Blutes im Viscosimeter 5 Minuten 40 Secunden bei 20,3 ° C.

Die Viscosität des Blutes nimmt somit bei der Eindickung desselben durch Wasserverlust rasch und beträchtlich zu. Die Bedeutung dieses Befundes wird jedoch eingeschränkt durch die später zu erörternde Thatsache, dass die Thiere eine noch höhere Viscosität des Blutes zu überwinden vermögen.

II. Bluteindickung durch colloide Substanzen.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde eine Eindickung des Blutes in der Weise angestrebt, dass dessen Consistenz durch Injection colloider Substanzen in die Blutbahn erhöht wurde. Die Erscheinungen nach diesen Eingriffen waren abhängig von der Menge der eingeführten Substanz und nicht ganz gleichartig bei der Anwendung verschiedener colloider Körper. Von letzteren wurden Gummi arabicum, Gelatine, Eiweiss, Pepton und Blutserum zu den Versuchen benutzt. Diese Substanzeu wurden in syrupartig dickflüssiger Form den Thieren intravenös durch Ausfliessenlassen aus einer Bürette beigebracht. Letzteres musste stets sehr langsam vorgenommen werden, da dabei sehr oft Unregelmässigkeiten der Herzaction auftraten. Der Gehalt der injicirten Flüssigkeiten an colloider Substanz wurde durch die Menge ihrer Trockenrückstände gemessen.

Die Erscheinungen an den Thieren, welchen colloide Substanzen injicirt wurden, waren während des Lebens unbedeutende. Bei allen fiel nach dem Eingriffe eine vorübergehende oder in letal verlaufenden Fällen eine andauernde Nahrungsverweigerung auf, während Wasser in grosser Menge aufgenommen wurde. Durch die Untersuchung des Harnes konnte die Ausscheidung der injicirten Substanzen durch die Niere festgestellt werden. Wurden grosse Dosen verabreicht, so war Rasseln über den Lungen wahrnehmbar, welches, wie die Section zeigte, durch Lungenödem bedingt war. Krämpfe wurden niemals beobachtet. Bei den Thieren, welchen eingedicktes Hühnereiweiss intravenös einverleibt wurde, traten blutige Stühle auf.

Die Mengen der colloiden Körper, welche von den Thieren ohne wahrnehmbaren Schaden ertragen wurden, waren für die angewendeten 5 Substanzen verschieden.

So ergaben Versuche mit Gelatinelösungen folgende Resultate.

Thier	Körpergewicht	Injicirte Menge der Gelatine	Es kamen somit auf 100 g des Körpergewichtes	Wirkung
Hund	1785 g	4 g	0,224 g	Vorübergehend.
Katze	670 „	2,2144 „	0,330 „	„
Kaninchen	1450 „	5 „	0,344 „	„
Katze	733 „	2,9924 „	0,407 „	„
„	569 „	3,0380 „	0,533 „	Am nächsten Tage todt.
„	467 „	2,580 „	0,55 „	„ „ „ „
Hund	1650 „	10 „	0,606 „	Nach 11 Tagen todt.

Es ergiebt sich demnach, dass Gaben von Gelatine über 0,4 g pro 100 g Thier tödtlich wirken.

Versuche mit Gummi arabicum. Die Lösungen wurden mit kohlensaurem Natron neutralisirt.

Thier	Körpergewicht	Injicirte Menge Gummi	Es kamen somit auf 100 g Thier	Wirkung
Hund	4050 g	4,1550 g	0,102 g	Vorübergehend.
Katze	527 „	1,587 „	0,301 „	„
„	862 „	3,6360 „	0,421 „	„
„	517 „	2,4120 „	0,466 „	„
Kaninchen	1750 „	7,5225 „	0,429 „	Nach 5 Tagen todt.
„	1750 „	8 „	0,457 „	„ 24 Stunden todt.
„	2140 „	10,965 „	0,512 „	Am nächsten Tage todt.
Katze	684 „	4,0868 „	0,594 „	Nach 6 Tagen todt.
Kaninchen	1470 „	9 „	0,612 „	„ 3 „ „
Katze	421 „	2,8990 „	0,688 „	Am nächsten Tage todt.

Es war also 0,466 g Gummi pro 100 g Thier die maximale Dosis, welche vertragen wurde. Wie aus den angeführten Ver-

suchen weiter hervorgeht, erliegen Kaninchen kleineren Mengen als Katzen.

Versuche mit eingedicktem Hühnereiweiss.

Thier	Körpergewicht	Injicirte Menge Eiweiss	Es kamen somit auf 100 g Thier	Wirkung
Katze	435 g	1,294 g	0,297 g	Vorübergehend.
Hund	3560 „	13,002 „	0,365 „	Am nächsten Tage todt.
Kaninchen	1300 „	7,165 „	0,551 „	„ „ „ „
Katze	429 „	3,520 „	0,820 „	„ „ „ „
„	488 „	5,280 „	1,081 „ „	Unmittelbar nach beendeter Injection Tod.

Gaben von Eiweiss über 0,3 g pro 100 g Thier wirkten somit tödtlich.

Versuche mit Pepton (Witte).

Thier	Körpergewicht	Injicirte Menge Pepton	Es kamen somit auf 100 g Thier	Wirkung
Kaninchen	2100 g	6,200 g	0,295 g	Vorübergehend.
„	2250 „	14,23 „	0,632 „	Nach 10 Tagen todt.
„	1800 „	11,476 „	0,637 „	„ 3 „ „

Die Thiere, welche über 0,3 g Pepton pro 100 g Thier erhalten hatten, gingen zu Grunde.

Versuche mit eingedicktem Katzenblutserum.

Thier	Körpergewicht	Injicirte Menge Serum	Es kamen somit auf 100 g Thier	Wirkung
Katze	608 g	2,3793 g	0,391 g	Vorübergehend.
„	880 „	5,841 „	0,663 „	„
„	599 „	6,048 „	1,009 „	„
„	577 „	6,6185 „	1,147 „	Unmittelbar nach der Injection Lungenödem u. Tod.

Die Katzen vertrugen also Injectionen von 1,0 g eingedicktem Blutserum der eigenen Thierspecies pro 100 g des Körpergewichtes. Ein Vergleich dieser hohen Maximaldosis mit den für Gelatine, Gummi, Eiweiss und Pepton gefundenen lässt vermuthen, dass letztere nicht nur als colloide Körper, wie das eingedickte Blutserum, wirken, sondern noch überdies specifische, für den Organismus der Thiere schädliche Eigenschaften besitzen. Dafür spricht ferner der Umstand, dass die Sectionsbefunde für die angewendeten Substanzen verschieden sind.

Nach Injectionen grosser Mengen, welche den Tod unmittelbar nach dem Eingriffe oder kurze Zeit später zur Folge hatten, war in allen Fällen Lungenödem nachweisbar. Dieses bildete bei den Thieren, welche Gelatine, Pepton oder Blutserum erhielten, zugleich den einzigen Sectionsbefund. Dagegen fanden sich nach Injectionen von Gummi oder Eiweiss regelmässig zahlreiche Blutungen in den inneren Organen vor. Bei Katzen waren die durch Gummi bedingten Blutungen stets nur auf die Lunge beschränkt, während sie bei Kaninchen nach grossen Dosen in vielen Geweben vorhanden waren. Der wesentlichste Sitz der Blutungen waren Lunge und Darm, doch fanden sich dieselben auch an Conjunctiva, Zwerchfell, Netz, Mesenterium, Lymphdrüsen und Skelettmuskeln.

Die mikroskopische Untersuchung, zu welcher sich besonders das frisch ausgebreitete Mesenterium eignete, ergab, dass es sich um Hämorrhagien per diapedesin handelte. Die Blutungsherde waren zumeist stecknadelkopfgross und konnten deshalb nicht als Todesursache aufgefasst werden. Um den Bedenken zu begegnen, dass die Erscheinungen nach Gummiinjection durch das Arabin bedingt sein könnten, wurden einem 1500 g schweren Kaninchen 10 g dieser Substanz (in 50 g Wasser gelöst und mit kohlensaurem Natron neutralisirt) intravenös einverleibt. Das Thier zeigte jedoch nach diesem Eingriffe gar keine Störung seines Verhaltens. Die Blutungen, welche bei der Section von Thieren nach Eiweissinjectionen beobachtet wurden, waren auf Lunge und Darm localisirt. Im letzteren fanden sich zuweilen grosse Schleimhautpartien hämorrhagisch infiltrirt vor.

An dem Blute der Thiere, denen colloide Substanzen injicirt worden waren, fiel zunächst eine schwere Gerinnbarkeit auf. In manchen Fällen waren bei der Section keine Gerinnsel in der Blutbahn nachweisbar. Um einen Vergleich des durch colloide Körper beeinflussten Blutes mit dem durch Wasserverlust eingedickten zu ermöglichen, seien folgende Versuche angeführt.

1. 934 g schwere Katze erhält 19 ccm Gummilösung = 4,103 g Gummi intravenös injicirt. Eine halbe Stunde nach der Injection wird die Viscosität des Blutes bestimmt. Letzteres braucht, um das Capillarrohr zu passiren, 8 Minuten 25 Secunden bei einer Temperatur von 20,1 ° C.

2. Einer 775 g schweren Katze werden 15 ccm Gummilöung = 3,2592 g Gummi intravenös injicirt. Eine Stunde später wird die Viscosität des Blutes geprüft. Dasselbe durchströmt das Capillarrohr in 6 Minuten 10 Secunden bei einer Temperatur von 20,2 ° C.

3. Das Blut einer 2000 g schweren Katze, welcher 35 ccm Gummilösung = 7,5565 g Gummi intravenös injicirt wurden, wird $1\frac{1}{2}$ Stunden darnach in das Viscosimeter gebracht und braucht 7 Minuten 10 Secunden bei einer Temperatur von 20,4 ° C., um den Reibungswiderstand zu überwinden.

Die Viscosität des Blutes wird somit durch die colloiden Substanzen viel mehr gesteigert, als dies bei der Bluteindickung durch

Wasserverlust der Fall ist. Berücksichtigt man ferner, dass die Thiere, an deren Blute die Viscositätsbestimmungen vorgenommen wurden, Mengen von colloider Substanz erhielten, welche nicht tödlich wirken, so erscheint damit die frühere Angabe gerechtfertigt, dass bei dem Tode durch Wasserverlust die Zunahme der Viscosität des Blutes nicht die Ursache desselben abgeben könne.

Ein aufklärendes Ergebniss über die Wirkung der colloiden Substanzen im Blute ergaben Blutkörperchenzählungen, welche an nachstehender Reihe von Versuchsthieren vorgenommen wurden.

1. 733 g schwere Katze injicirt mit 2,9924 g Gelatine in 19 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection	9,300,000
1 Stunde nach = =	5,626,666
1 Tag = = =	7,090,000
2 Tage = = =	7,333,333
3 = = = =	6,800,000
4 = = = =	6,986,000
5 = = = =	7,440,000
6 = = = =	8,720,000

Das Thier blieb am Leben.

2. 569 g schwere Katze injicirt mit 3,0380 g Gelatine in 15 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection	7,120,000
2 Stunden nach = =	2,906,666

Am nächsten Tage früh todt vorgefunden.

3. 467 g schwere Katze injicirt mit 2,580 g Gelatine in 10 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection	7,446,666
1 Stunde nach = =	4,020,000

Am nächsten Tage todt vorgefunden.

4. 670 g schwere Katze injicirt mit 0,330 g Gelatine in 10,5 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection	7,460,000
1 Stunde nach = =	4,500,000
1 Tag = = =	4,640,000
2 Tage = = =	5,866,666

Das Thier blieb am Leben.

5. 684 g schwere Katze injicirt mit 4,0868 g Gummi in 17 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection	8,820,000
9 Stunden nach = =	4,160,000
2 Tage = = =	4,026,666
3 = = = =	4,342,857

Das Thier verweigerte die Nahrung und ging 6 Tage nach der Injection zu Grunde.

6. 862 g schwere Katze injicirt mit 3,6360 Gummi in 15 ccm Wasser. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection		9,120,000
1/2 Stunde nach	= =	5,680,000
4 Tage	= = =	9,146,666

Das Thier blieb am Leben.

7. 435 g schwere Katze injicirt mit 10 ccm eingedicktem Hühnereiweiss (= 1,294 g). Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection		5,493,333
1 Stunde nach	= =	3,760,000
1 Tag	= = =	4,850,000

Das Thier blieb am Leben.

8. 429 g schwere Katze injicirt mit 10 ccm eingedicktem Hühnereiweiss (= 3,520 g). Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikmillimeter

vor der Injection		6,770,000
1 Stunde nach	= =	4,666,666

Am nächsten Tage todt vorgefunden.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen in der Raumeinheit nimmt somit nach der Injection von colloiden Substanzen bedeutend ab und steigt wieder rasch zur Norm an, wenn dieselben ausgeschieden werden. Da kein Blutkörperchenzerfall und keine Hömoglobinämie nachweisbar sind, da ferner das Ansteigen der Blutkörperchenzahl rascher erfolgt, als eine Regeneration derselben möglich wäre, so muss der Blutbefund so gedeutet werden, dass die colloiden Substanzen nicht nur die mit denselben eingeführte Wassermenge im Blute festhalten, sondern noch Wasser aus den Geweben in die Blutbahn anziehen. Ihre Wirkung ist nach dieser Richtung mit der von Salzlösungen vergleichbar.

Bluteindickung durch Wasserverlust führt unter den Erscheinungen einer langsam vorschreitenden centralen Narkose zum Tode. Der Eintritt desselben ist nicht von dem absoluten Wasserverluste, wohl aber von der Geschwindigkeit, mit der sich letzterer vollzieht, abhängig. Er ist weder eine Folge der durch den Wasserverlust bedingten Volumsverminderung des Blutes, beziehungsweise der ungenügenden Füllung der Gefässe, noch der Viscositätszunahme des Blutes und der daraus resultirenden circulatorischen Widerstände. Da somit der Tod nach Wasserentziehung nicht durch die mechanischen Folgen der Bluteindickung bedingt erscheint, so muss dessen Ursache ausserhalb des Circulationssystems gesucht werden. Der Umstand, dass es möglich war, die Erscheinungen der Bluteindickung durch subcutane Injectionen von physiologischer Kochsalzlösung zu beheben, sobald Resorption derselben erfolgte, legte die Vermuthung nahe, dass die Wasserverarmung der Gewebe eine wesentliche Stö-

rung der Diffusionsvorgänge nach sich ziehe. Allein Versuche mit subcutan eingeführtem Fluoresceïn, dessen Diffusionsgeschwindigkeit nach der Zeit seines Auftretens im Kammerwasser bemessen wurde, ergaben keinen Unterschied zwischen normalen Katzen und solchen, welche verschieden grosse Wasserverluste erlitten hatten. Dies Alles weist darauf hin, dass die Bluteindickung eine Störung darstellt, bei welcher eine chemische Schädigung, somit eine Vergiftung lebenswichtiger, centraler Apparate die Todesursache bildet.

XVII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

44. Versuche über die Umwandlung der Cyanverbindungen im Thierkörper.

Von

Dr. W. Pascheles,
Secundärarzt des k. k. Rudolfspitals in Wien.

Die von Lang[1]) im hiesigen Institute beobachtete Thatsache, dass in den thierischen Organismus eingeführte Nitrile mit Einschluss der Blausäure die Ausscheidung von Rhodanverbindungen im Harn nach sich ziehen, gab zu den vorliegenden Versuchen Veranlassung. Durch dieselben sollte festgestellt werden, mit welchen Mitteln es dem lebenden Organismus gelingt, die hineingelangte Blausäure unschädlich zu machen, beziehungsweise in den relativ harmlosen Rhodanwasserstoff überzuführen. Zu diesem Zwecke wurden bei sonst dem lebenden Körper möglichst analogen Bedingungen zunächst überlebende und abgetödtete Gewebe mit Cyannatrium zusammengebracht und nach einer bestimmten Zeit die unverändert gebliebene Blausäure zurückbestimmt.

Das noch lebenswarme Organ wurde mit der Fleischhackmaschine rasch in einen gleichmässigen Brei verwandelt und vom groben Bindegewebe befreit. Von diesem Brei wurden 150 g im Kolben mit einer bekannten Cyannatriummenge, fast durchgehends 5 ccm = 0,024 g Cyannatrium, und mit 150 ccm physiologischer Kochsalzlösung gut gemischt und bei Bruttemperatur 4—5 Stunden stehen gelassen. Hierauf wurde mit Weinsäure destillirt, die Blausäure in $^1/_{10}$ Normalnatronlauge aufgefangen und im alkalischen Destillate durch Titration nach Liebig (mit $^1/_{20}$ Normalsilberlösung) bestimmt. Bei diesem Verfahren gehen von der zugesetzten Blausäure in der Regel 3—5 Proc. (etwa 1 mg) für den Nachweis verloren.

An dieser Stelle mögen zugleich einige kleine methodische Abweichungen Besprechung finden, die sich im Verlaufe der Untersuchung

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIV. S. 247.

als nothwendig herausstellten. Es zeigte sich nämlich, dass das Destillat von mit Cyannatrium in der angegebenen Weise digerirter Leber für die Titration mit Silberlösung wegen einer schon nach dem ersten Tropfen auftretenden von Schwefelsilber bedingten Gelb- bis Braunfärbung und Trübung nicht geeignet ist. (Die Reaction konnte auch durch die Kupfer-, Blei- und Nitroprussidnatriumprobe als durch Schwefelwasserstoff bedingt erkannt werden.) Eine Messerspitze weinsaures Blei, der zu destillirenden Flüssigkeit zugesetzt, beseitigt diesen Uebelstand.

Ein anderes Hinderniss der Titrirung war die (zumeist von Fettsäuren herrührende) milchige Opalescenz des Destillates. Dasselbe wurde durch einen Zusatz von Alkohol beseitigt, der das Destillat aufhellt, ohne, wie constatirt wurde, sonst die Bestimmung irgend zu ändern. Vergleichsversuche zeigten, dass bei Destillation einer Mischung von Rhodan- und Cyanalkali mit weinsaurem Blei und Weinsäure nur die Blausäure des Cyanids übergeht, indem offenbar durch Bildung des beständigen Rhodanbleis der Rhodanwasserstoff vor Zersetzung geschützt wird. Die Gegenwart von Rhodanalkali beeinflusst übrigens nach angestellten Versuchen die Blausäuretitration mit Silber ebensowenig wie Kochsalz.

Zunächst wurden Muskel und Rindsleber der Einwirkung von Cyannatrium unterworfen.

Versuch 1. 150 g frischen Hundemuskels + 150 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm der Cyannatriumlösung sofort destillirt gestatten sehr annähernd die ganze Menge Cyannatrium (95,83 Proc.) im Destillate wiederzufinden.

Versuch 2. Versuchsmaterial wie bei Versuch 1. Nach 3 ½-stündigem Stehen bei Brutwärme 89,85 Proc. Cyannatrium im Destillate zurückgefunden.

Versuch 3. Anordnung wie bei Versuch 2 mit Kaninchenmuskel. Im Destillate wurden 83,33 Proc. des zugesetzten Cyannatriums zurückgefunden.

Nachdem sich Muskelgewebe dem Cyannatrium gegenüber als wenig wirksam erweist, wird das im Allgemeinen chemisch activere Lebergewebe in derselben Weise geprüft.

Versuch 4 und 5. Zwei gleiche Versuche mit 150 g frischer Rindsleber + 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm der Cyannatriumlösung, durch 4 Stunden bei Brutwärme digerirt, lassen nur 62,5 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate zurückfinden.

Versuch 6. Anordnung und Versuchsmaterial wie in 4 und 5. Im Destillate wurden 77,06 Proc. des zugesetzten Cyannatriums zurückgefunden.

Versuch 7. 300 g frischer Leber + 400 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 10 ccm der Cyannatriumlösung lassen 67,68 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert.

Um festzustellen, ob die Veränderung des Cyannatriums an ein „Ueberleben" der Zellen geknüpft ist, wurden Versuche mit coagulirter und längere Zeit auf Eis gehaltener Leber ausgeführt. Die Coagulation der Leber vor der Behandlung mit Cyannatrium wurde durch tropfenweises Eintragen des Organbreis in siedendes Wasser bewirkt.

Versuch 8. 150 g coagulirter Rindsleber + 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm der Cyannatriumlösung ergeben nach 4stündigem Stehen bei Brutwärme 83,3 Proc. unverändertes Cyannatrium.

Versuch 9. 150 g frischer Rindsleber, durch 24 Stunden bei 0° gehalten, hierauf durch 36 Stunden mit 5 ccm der Cyannatriumlösung bei 0° digerirt, lassen 84,3 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert.

Versuch 10. In dem wie in 4 und 5 mit Cyannatrium digerirten Leberbrei gelingt direct der Nachweis von Rhodan mit der Eisenprobe.

Es empfiehlt sich, die Rhodanprobe durch Anwendung mit Salpetersäure entfärbter Eisenchloridlösung und durch die vergleichsweise Ausführung in dicker Schichte möglichst empfindlich zu machen. So konnten 8 mg Rhodankalium mit Muskelbrei und physiologischer Salzlösung in den oben verwendeten Mengen gemischt noch deutlich nachgewiesen werden. Diese Reaction wurde durch 4stündiges Stehenlassen eines solchen Gemenges bei Brutwärme nicht geändert.

Muskel wie Lebergewebe haben nach diesen Versuchen die Fähigkeit, bei nativer (schwach alkalischer) Reaction einen Theil hinzugefügten Cyannatriums chemisch umzusetzen, und zwar die Leber in stärkerem Maasse als der Muskel. Diese Umsetzung stellt keinen „vitalen" Vorgang, sondern eine chemische Reaction dar, die sich selbst bei 0°, wenn auch viel langsamer als bei Lebenswärme, vollzieht. Dass dabei das Cyanalkali durch Schwefelanlagerung in Rhodanalkali übergeht, erscheint durch die charakteristische Rhodaneisenreaction sichergestellt.

Es lag nahe, vor Allem auf die Eiweisskörper als Quelle für den zur Rhodanbildung nöthigen Schwefel zu verfallen, und so leiteten die Versuche mit den Geweben zur entsprechenden Prüfung des Eiereiweisses und Dotters.

A. Versuche mit Eiereiweiss.

Versuch 11. Temperatur: 35—40° C., Dauer: 4—5 Stunden. Je 50 ccm Eiereiweiss + 200 ccm Wasser + 5 ccm der Cyannatriumlösung lassen unverändert: frisch 42,8 Proc., vorher durch Kochen coagulirt 51 Proc. des zugesetzten Cyannatriums.

Versuch 12. Anordnung wie in Versuch 11, ergiebt: frisch 63,2 Proc., vorher durch Kochen coagulirt 61,2 Proc. unverändertes Cyannatrium.

Versuch 13. Anordnung wie in Versuch 11 u. 12, ergiebt: frisch 63,2 Proc., vorher durch Kochen coagulirt 59,1 Proc. des zugesetzten Cyannatriums als unverändert.

Um klarzustellen, ob die allerdings äusserst geringe Zunahme der alkalischen Reaction, die durch die Hinzufügung des Cyannatriums eintritt, einen Einfluss auf die Resultate nimmt, wurde die stark verdünnte Cyannatriumlösung vor Zusammenbringen mit dem Eiweiss vorsichtig neutralisirt. Das Resultat wurde dadurch nicht geändert.

Versuch 14. Die übrige Anordnung wie im früheren Versuch. Im Destillate werden 61,02 Proc. der zugesetzten Cyannatriumlösung zurückgefunden.

B. Versuche mit Dotter.

Versuch 15. 32 ccm Dotter statt des Eiereiweisses, sonst wie Versuch 11, 12, 13. Frisch 85,7 Proc., vorher durch Kochen coagulirt 81,6 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert.

Versuch 16. Mit 64 ccm Dotter, sonst wie Versuch 15. Frisch 75,5 Proc., vorher durch Kochen coagulirt 74,4 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert nachweisbar.

Versuch 17. 64 ccm frischen Dotters + 200 ccm Wasser + 10 ccm der Cyannatriumlösung, 4 Stunden bei Brutwärme gehalten. Im Destillate werden 85,7 Proc. des zugesetzten Cyannatriums zurückgefunden.

Eiereiweiss verändert somit Cyannatrium in ausgiebiger Weise, viel schwächer ist die Einwirkung des Dotters. Um Näheres über den dabei wirksamen chemischen Körper zu erfahren, wurden nachstehende Versuche ausgeführt.

Versuch 18. 100 ccm Eiereiweiss werden mit dem 3fachen Volumen Alkohol gefällt, der Niederschlag wird gewaschen, abgepresst, vollständig getrocknet und mit 200 ccm Wasser + 5 ccm Cyannatrium bei Brutwärme durch 5 Stunden digerirt. Im Destillate sind 61,2 Proc. des zugesetzten Cyannatriums wiederzufinden.

Versuch 19. Anordnung wie Versuch 18. 59,1 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert.

Versuch 20. Gleich Vers. 18, jedoch durch 16 Stunden bei Brutwärme gehalten, gestattet nur 22,4 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate nachzuweisen.

Versuch 21. Gleich Vers. 18, jedoch nur mit 50 ccm Eiereiweiss durchgeführt, ergiebt 83,6 Proc. unverändertes Cyannatrium.

Versuch 22. Alkoholniederschlag aus 64 ccm Dotter, Ausführung wie bei Vers. 18. 61,2 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate als unverändert wiederzufinden.

Die bei der Fällung von Eiereiweiss und Dotter gewonnenen Alkoholextracte wurden auf dem Wasserbade bis zur Trockenheit eingedampft,

mit 200 ccm Wasser aufgenommen und auf ihr Verhalten gegen Cyannatrium geprüft.

Versuch 23. Alkoholextract aus 100 ccm Eiereiweiss, 5 Stunden bei Brutwärme mit 5 ccm der Cyannatriumlösung digerirt, lässt nur 36,7 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate wiederfinden.

Versuch 24. Wie Versuch 23, ergiebt 48,9 Proc. unverändertes Cyannatrium.

Versuch 25. Wie Vers. 23, nur durch 16 Stunden bei Brutwärme mit 5 ccm Cyannatrium digerirt. Es bleiben 32,6 Proc. des zugesetzten Cyannatriums unverändert.

Versuch 26. Wie in Vers. 23, jedoch das Extract nur aus 50 ccm bereitet. Es werden 65,3 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate wiedergefunden.

Versuch 27. Alkoholextract aus 64 ccm Dotter, sonst wie Versuch 23, ergiebt 97,9 Proc. des zugesetzten Cyannatriums als unverändert.

Versuch 28. Wie Vers 27. Es werden 93,8 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate zurückgefunden.

Versuch 29. Alkoholextract aus 50 ccm Eiereiweiss zur Trockne auf dem Wasserbade eingedampft mit Wasser aufgenommen, hierauf mit 5 ccm der Cyannatriumlösung versetzt, nach 5 Minuten mit Alkohol aufgehellt und direct titrirt lässt 95,9 Proc. des zugesetzten Cyannatriums wiederfinden.

Versuch 30. Alkoholextract aus 50 ccm Eiereiweiss nach dem Trocknen mit Wasser aufgenommen, mit 5 ccm der Cyannatriumlösung versetzt und sofort destillirt liefert 97,9 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate.

Versuch 31. Heisses Filtrat des durch Kochen coagulirten Eiweisses (50 ccm) + 200 ccm Wasser + 5 ccm der Cyannatriumlösung durch 5 Stunden bei Brutwärme gehalten lässt 91,9 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate zurückfinden.

Versuch 32. Wiederholt filtrirtes mit Wasser aufgenommenes Alkoholextract lässt nach 5stündiger Digestion 53 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate wiederfinden.

Dass bei der Einwirkung von nativem und gefälltem Eiweiss auf Cyanwasserstoff Rhodanbildung erfolgt, lässt sich durch die deutliche Rhodaneisenreaction erweisen. Dem entsprechend enthält auch das blausäurehaltige Destillat, falls die Destillation ohne Bleizusatz stattfand, ebenso wie bei der Leber Schwefelwasserstoff. Letzterer zeigt sich nicht im Destillate, falls die gleiche Digestion in der Wärme ohne Cyannatrium erfolgt war. Sein Auftreten ist sonach auf bei der Destillation ohne Bleizusatz eintretende Spaltung des Rhodanwasserstoffs zu beziehen.

Ganz anders im Alkoholextracte, in welchem sich qualitativ kein alkalische Bleioxydlösung schwärzender Schwefel nachweisen liess und nach der Digestion mit Cyannatrium kein Rhodan gefunden wurde.

Dass der locker gebundene Schwefel bei der Einwirkung der Eiweisskörper auf Cyanide eine wesentliche Rolle spielt, geht auch aus Nachfolgendem hervor. Bekanntlich bilden Eiweissstoffe bei Ueberführung in Albuminat in der Wärme durch Abspaltung von locker gebundenem Schwefel merkliche Mengen von Schwefelalkali. Die durch wiederholtes Fällen durch Säure und Lösen in Alkali gereinigte Albuminsubstanz (Gmelin's Albuminsäure) ist somit frei von dem am leichtesten abspaltbaren Antheil des Schwefels. Andererseits erfolgt bei Darstellung von Acidalbumin, falls nur jede Einwirkung von stärkerem Alkali namentlich in der Wärme vermieden wird, keine Abspaltung von Schwefel. Dasselbe muss sonach den leicht abspaltbaren und daher auch besonders reactionsfähigen Antheil des Sulfidschwefels noch enthalten. War die Einwirkung des Eiweisses auf das Cyan durch den Gehalt an locker gebundenem Schwefel bedingt, so war auch eine wesentliche Verschiedenheit in der Wirkung von Albuminat und Acidalbumin auf Cyanalkali zu erwarten.

Nach Lieberkühn dargestelltes Alkalialbuminat und mit Salzsäure bereitetes Acidalbumin wurde nach wiederholtem Lösen in Natriumcarbonat und Wiederausfällen mit Salzsäure (bezw. umgekehrt) ausgewaschen, sorgfältig getrocknet, gepulvert und in gleichen Mengen (3 g) in schwach mit Natriumcarbonat alkalisch gemachter Flüssigkeit mit Cyannatrium digerirt.

Versuch 33. 3 g Alkalialbuminat + 200 ccm Wasser + 5 ccm der Cyannatriumlösung 5 Stunden bei Brutwärme gehalten. Es finden sich 95,9 Proc. des zugesetzten Cyannatriums als unverändert im Destillate.

Versuch 34. Die gleiche Menge Acidalbumin ergiebt unter gleichen Umständen 68,1 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate.

Versuch 35. 6 g Acidalbumin wie in Versuch 34 behandelt geben nach 5stündiger Digestion bei Brutwärme deutliche Rhodanreaction in der Mischung.

Diesen Versuchen zufolge ist es der leichtest abspaltbare Antheil des locker gebundenen Schwefels der Eiweisskörper, der die Ueberführung der Cyan- in Rhodanverbindungen vollzieht. Ist er dem Eiweiss durch Alkalibehandlung entzogen, so ist auch das Vermögen der Rhodansynthese verloren gegangen.

Da die Bindung des locker gebundenen Schwefels im Eiweiss eine ganz ähnliche ist wie im Cystin, so wurde auch das Ver-

halten dieses Körpers gegen Cyanalkali geprüft. Wie erwartet ergab sich auch hier eine beträchtliche Umwandlung des Cyans in Rhodan.

Versuch 36. 0,1 g reines Cystin + 200 ccm Wasser + 5 ccm Cyannatrium wurden 5 Stunden bei Brutwärme gehalten. Es wurden nur 34,69 Proc. des zugesetzten Cyannatriums im Destillate zurückgefunden.

Versuch 37. Ein zweiter analoger Versuch mit 0,1 g Cystin gestattete mit Sicherheit den Nachweis von neugebildetem Rhodanwasserstoff in der Mischung zu führen.

Durch den Nachweis, dass Eiweissstoffe, welche locker gebundenen Schwefel enthalten, unter Verhältnissen, wie sie im Organismus gegeben sind, also bei Körpertemperatur und bei entsprechender schwach alkalischer Reaction Cyanalkali leicht in Rhodanalkali überführen, erscheint das von Lang gefundene Verhalten der Blausäure und der aus den Nitrilen abgespaltenen Cyangruppe aufgeklärt. Die Organe des Körpers bestehen zum grossen Theile aus Eiweissstoffen, die locker gebundenen Schwefel enthalten. Wie die Stoffwechseluntersuchungen lehren, findet überdies ein fortwährender Eiweisszerfall unter Schwefelabspaltung statt. Unter diesen Verhältnissen muss das in den Körper gelangte Cyan zum mindesten ebenso leicht, wahrscheinlich aber noch viel leichter, als beim Zusammenbringen mit Eiweiss ausserhalb des Körpers in Rhodan übergeführt werden. Die Sulfhydrirung im Thierkörper ist sonach im Gegensatze zu anderen „vitalen" Synthesen eine einfache chemische Reaction. In seinem Vorrathe an locker gebundenem Schwefel besitzt der Organismus ein leicht in Wirksamkeit zu setzendes Gegengift gegen die Cyanvergiftung, dem es wohl zuzuschreiben ist, dass die Blausäurevergiftung unterhalb der letalen Dosis relativ leichte, zumeist rasch vorübergehende Erscheinungen auslöst. So wird es auch verständlich, dass bei successiver Einfuhr von kleinen Blausäuredosen, wenn zwischen denselben ein ausreichendes Zeitintervall liegt, eine sehr bedeutende Menge von Blausäure ohne jeden Schaden beigebracht werden kann und eine Summation der Wirkung niemals erfolgt.

Die Leichtigkeit, mit der der locker gebundene Schwefel des Thierkörpers reagirt, dürfte auch erklären, warum bei den Synthesen des Organismus Schwefelverbindungen (gepaarte Schwefelsäuren, Mercaptursäuren und Rhodan) eine so grosse Rolle spielen.

Die beachtenswerthe und wohl nach anderer Richtung zu verfolgende Beobachtung, dass das Alkoholextract des Eiereiweisses (nicht aber jenes des Dotters) auch auf Cyannatrium verändernd einwirkt, lässt zunächst keinen Rückschluss auf eine analoge Umwandlung des Cyans im Organismus zu.

Nach Parallelversuchen ist die Fähigkeit von Eiereiweiss, Cyanwasserstoff zu verändern, sehr annähernd gleich jener des darin enthaltenen, durch Alkohol ausgefällten Albumins. Die Wirkung des Alkoholextractes ist etwas neu Hinzukommendes. Da dieselbe nicht zu Rhodanbildung führt, steht sie auch chemisch der für den Organismus nachgewiesenen Umwandlung des Cyans fern.

Weitere Untersuchungen sollen die Verwendbarkeit der mitgetheilten Thatsachen zur Beurtheilung praktischer Fragen zum Gegenstande haben.

Prag, im Juli 1894.

XVIII.

Aus dem Laboratorium der chirurgischen Privatklinik des Herrn Prof. Dr. Landerer in Leipzig.

Ueber die Wirkung intravenöser Zimmtsäureinjectionen auf das Blut.

Ein Beitrag zur Frage der Leukocytose.

Von

Dr. med. **Paul Friedrich Richter** und Dr. phil. et med. **Spiro**
zu Berlin.

Die nachfolgenden Mittheilungen betreffen Versuche, welche bereits im Jahre 1892 angestellt worden sind und aus äusseren Gründen erst heute zur gesonderten Veröffentlichung gelangen; ein Theil derselben ist bereits in der Dissertation des einen von uns[30]), ein anderer in einem Aufsatz von Landerer[17])*) publicirt worden. Da in der Zwischenzeit gerade die Frage der Leukocytose eine so vielfache Bearbeitung gefunden hat, so glauben wir auf eine ausführliche, die gesammte Literatur in Betracht ziehende Darstellung verzichten zu dürfen; je widerspruchsvoller aber die Angaben über diesen Gegenstand sind, um so eher rechtfertigt sich doch vielleicht eine kurze Uebersicht über unsere Versuchsergebnisse.

I. Die chemotaktischen Eigenschaften der Zimmtsäure.

Die entzündungserregende Eigenschaft der Zimmtsäure war es bekanntlich, welche Landerer zur therapeutischen Anwendung der intravenösen Einspritzung veranlasste; zur Erklärung derselben (über die thatsächlichen Befunde im Thierexperiment vergleiche die Arbeit des einen von uns[26]) lag es nahe, zunächst die Leukocyten anlockenden (chemotaktischen) Eigenschaften der Zimmtsäure zu prüfen, nachdem solche für eine Reihe von sogenannten entzündungserregenden

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Körpern von Leber[18]), Buchner[3]), Massart und Bordet[21]) u. A. festgestellt war. In der That gelang es mit einer in der citirten Dissertation[30]) besprochenen Methodik, sowohl für die zimmtsauren Salze wie für den Zimmtalkohol beim Kalt- und Warmblüter chemotaktische Eigenschaften zu erkennen. Benutzt wurden 1—5 proc. Lösungen von zimmtsaurem Natrium, bei 1 proc. Lösung war die Wirkung inconstant, und wenn sie eintrat, erst nach 48—72 Stunden erkennbar, während die 5 proc. Lösung sich fast constant innerhalb 48 Stunden positiv chemotaktisch erwies. Was die Natur der angelockten weissen Blutkörperchen anlangt, so waren über 90 Proc. polynucleär.

II. Die Leukocytose nach Zimmtsäure.

Der Begriff der Leukocytose ist bekanntlich von Virchow[32]) in die Medicin eingeführt worden; er versteht darunter die durch eine Reizung der Blut bereitenden Drüsen herbeigeführte Vermehrung der Leukocyten im kreisenden Blut. Wenn wir von den bacteriellen Stoffen absehen, bei denen insbesondere durch v. Limbeck[19]), Buchner[3]), Römer[28]) u. A. eine experimentelle Leukocytose erzeugt ist, so ist von Arzneimitteln seit längerer Zeit eine ganze Reihe bekannt, welche die Leukocyten des strömenden Blutes vermehren. Schon Hirt[10]) giebt im Jahre 1856 an, dass „tonisirende Arzneimittel“ (Tinct. Myrrhae, Tinct. Chinae) einen vermehrenden Einfluss auf die weissen Zellen ausüben. Binz[1]) und sein Schüler Meyer haben dann diese in Vergessenheit gerathenen Untersuchungen wieder aufgenommen und die bezeichnete Eigenschaft besonders für die ätherischen Oele (darunter auch das Zimmtöl) nachgewiesen, bei deren Application per os sich die Zahl der Leukocyten beträchtlich vermehrt. Zur Erklärung dieses Vorganges nehmen die Autoren einen vom Magen aus wirkenden, directen Einfluss (Gefässerschlaffung) auf die vielfachen Lymphorgane der Bauchhöhle, besonders die Milz, an. Von Pohl[24]) sind dann diese Angaben bestätigt und erweitert worden; nach ihm entsteht die Zellvermehrung dadurch, dass aus den Blutzellen bildenden Organen, vor Allem dem Darm und den lymphatischen Apparaten, eine gesteigerte Zellausfuhr statt hat; damit steht nach ihm im Einklang, dass diese Stoffe, was auch schon Binz[1]) und Meyer festgestellt hatten, subcutan gereicht, also unter Vermeidung der Berührung des Darms, diese Eigenschaft nicht besitzen. Neuerdings sind ähnliche Befunde von Horbaczewski[12]) und Vlad. Ružička[34]) gemacht worden, auf die weiter unten näher eingegangen werden soll, da sie auch für die vorliegenden Untersuchungen speciell in Betracht kommen.

Für den Perubalsam hat Landerer[17]) bereits am Frosch die starke Leukocytose erregende Eigenschaft festgestellt und geschildert, wie kurze Zeit nach Injection der von ihm zu therapeutischen Zwecken verwandten Emulsion in die Bauchvene sich die Gefässe strotzend mit Leukocyten füllen. Es hat sich in unseren Versuchen mit der jetzt zu therapeutischen Zwecken benutzten Zimmtsäure-Emulsion (welche für alle folgenden Untersuchungen benutzt und vom Apotheker Blaser in Leipzig bezogen wurde) sowohl am Menschen, wie im Thierexperiment (es gelangten Kaninchen und Hunde zur Verwendung) gezeigt, dass die Zimmtsäure und ihre Derivate mit zu den stärksten Leukocytose erregenden Körpern gehören, dass allerdings die Wirkung nur bei intravenöser Injection eine so ausgesprochene, bei subcutaner Application verhältnissmässig schwach ist. Die Vermehrung begann etwa nach einer Stunde; sie erreichte bei den meisten Fällen in ziemlich steilem Anstiege nach 3—4 Stunden, seltener erst in einem Zeitraum von 8 Stunden ihren Höhepunkt, um dann, bei mittleren Dosen wenigstens, nach etwa 24 Stunden ganz allmählich zur Norm abzuklingen. Die Vermehrung der Leukocyten war schon bei einmaliger Injection eine sehr beträchtliche; die Werthe liessen sich jedoch noch erheblich steigern, wenn entweder die Dosen etwas grösser genommen oder die Injectionen im Zeitraum von 24 Stunden öfters wiederholt wurden. In solchen Fällen wurden vereinzelt ganz exorbitante Werthe, wie 1:51, beobachtet.

Auch der Gang der Curve wich bei derartiger Häufung der Injectionen von dem gewöhnlich beobachteten ab: das Absinken zur Norm war verzögert, trat manchmal erst nach 48 Stunden ein; wurde bei noch nicht völlig vollzogenem Abstieg noch einmal injicirt — was wir wiederholt an tuberculös gemachten Kaninchen beobachten konnten, die zum Zwecke der Behandlung alle 48 Stunden injicirt wurden —, so traten die Steigerungen bei den fortlaufenden Injectionen noch markanter hervor. Trotzdem durch diese wiederholten Injectionen die absoluten Leukocyten-Werthe zunahmen, so liess sich doch ohne erneute Injection ein Anhalten der Leukocytose über 48 Stunden hinaus nicht erzielen. Eine dauernde Vermehrung der Leukocyten in längeren injectionsfreien Intervallen, eine Art chronischer Leukocytose, wurde auch bei unseren Versuchsthieren, die wie loco cit. angegeben, Monate lang alle 2—3 Tage injicirt waren, nicht erzielt.

Zur Illustration des Gesagten seien einige Protokolle mitgetheilt: die Versuche wurden an Kaninchen angestellt, die Zählung geschah mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat am Blute der Ohrvenen, wo auch die Injectionen gemacht waren.

1. Versuch mit einer Lösung von Zimmtalkohol 2 : 150, injicirt 0,75 g:

vor der Injection:	7486	Leukocyten.
nach 3 Stunden:	27240	=
= 10 =	18406	=
= 24 =	8350	=

2. Versuch mit einer Lösung von zimmtsaurem Natrium, injicirt 0,5 g:

vor der Injection: 9406 Leukocyten, Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen 1 : 533

nach 2 Stunden:	13736	Leukocyten,	Verhältniss	1 : 353
= 4 =	34204	=	=	1 : 148
= 20 =	16122	=	=	1 : 286
= 24 =	8100	=	=	1 : 505

3. Versuch mit der zu therapeutischen Zwecken verwandten Emulsion.

Vor der Injection: 8000 Leukocyten, Verhältniss 1 : 623.

21. Juni. Injicirt 0,3 g.				
nach 4 Stunden:	31440	Leukocyten,	Verhältniss	1 : 143
= 24 =	10210	=	=	1 : 470
22. Juni. Injicirt 0,3 g.				
nach 4 Stunden:	44806	=	=	1 : 94
= 24 =	15786	=	=	1 : 311
23. Juni. Injicirt 0,5 g.				
nach 3 Stunden:	71186	=	=	1 : 51
= 10 =	26380	=	=	1 : 187
= 24 =	21100	=	=	1 : 216
= 48 =	15310	=	=	1 : 380
= 72 =	7634	=	=	1 : 612

Was die Form der Leukocyten anlangt, so ist die Unterscheidung nach Protoplasmadifferenzirung, wie sie von Ehrlich[4]) inaugurirt ist, für unsere Versuche insofern nicht zu verwerthen, als die eosinophile Körnung der Leukocyten des Kaninchens nichts Besonderes besagt, vielmehr fast allen weissen Blutkörperchen eigenthümlich ist, während eine neutrophile Körnung nicht existirt. Wir haben also in der Anzahl der Kerne (mono-, polynucleär oder polymorphkörnig) das einzige Unterscheidungsmittel. Hier sei nur kurz bemerkt — wir kommen auf diesen Punkt später noch zurück —, dass auf der Höhe der Leukocytose die polynucleären Zellen bei weitem in der Überzahl waren: während in der Ohrvene des normalen Kaninchens die polynucleären Zellen zwischen 50 und 65 Proc. schwankten, war der auf der Höhe der Leukocytose beobachtete Mindestwerth 85 Proc. Aehnlich waren die Resultate am Menschen, nur dass hier den entsprechend niedriger gewählten Dosen auch ein geringerer Grad der Leukocytose entsprach; auch hier charakterisirte sich der Process in der überwiegenden Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Zellen:

n 70—75 Proc. des normalen Blutes stiegen sie bis auf 90 Proc., einem Falle sogar bis auf 98 Proc., daneben war fast durchgängig ıe Vermehrung der eosinophilen Zellen zu verzeichnen. Letzteres ll nur beiläufig erwähnt werden; bekanntlich kommt nach den ıtersuchungen von Neusser, Canon u. A. die Eosinophilie bei n verschiedensten, heterogensten Zuständen vor, ohne dass bis jetzt ıe einheitliche Erklärung gefunden wäre; wir führen den Befund r an, weil auch bei einer anderen artificiell erzeugten Leukocytose, r nach Tuberculin nämlich, von verschiedenen Autoren auf die Zuhme der eosinophilen Zellen hingewiesen wird.

Des grossen theoretischen Interesses wegen mag ein Fall von ukämie herausgehoben und ausführlicher besprochen werden, bei m einer gleichzeitigen tuberculösen Spitzenaffection wegen eine Reihe mmtsäureinjectionen angewandt wurden. Es handelte sich um einen ıll von lienal-lymphatischer Leukämie, das Verhältniss der ono- zu den polynucleären Zellen war, wie dies Löwit als charakistisch für Leukämie angiebt, verschoben, etwa 45 Proc. polycleäre zu 55 Proc. mononucleären Zellen, die eosinophilen Zellen ıren nicht vermehrt, das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutllen war 1:14, die Zahl der Erythrocyten war beträchtlich verndert, etwa $2^1/_2$ Millionen. Die intravenösen Injectionen minimalster engen (0,05 g Zimmtsäureemulsion) liessen in der Zeit von 3 Stunden e absolute Zahl der Leukocyten von 170000 auf 560000, also über s Dreifache emporschnellen, während die Zahl der Erythrocyten ch um etwas stieg, so dass das Verhältniss 1:5,5 betrug.

Interessant war das Studium der nach Ehrlich'schen Methon angefertigten Präparate: In denselben hatte sich das Verhältniss r einzelnen Leukocytengattungen vollständig verschoben gegen die eit vor der Injection. Es wurden gezählt 86 Proc. polynucleäre gen nur 14 Proc. mononucleäre; die vorher spärlichen eosinophilen ellen hatten sich etwas vermehrt, daneben waren jetzt vereinzelte ernhaltige rothe Blutkörperchen zu finden, die vor der Injection verisst wurden. Es ergab sich weiterhin das bemerkenswerthe Resultat, ıss dies rapide Anschwellen der Leukocytenzahl nicht lange vorelt, nach 24 Stunden vielmehr der ursprüngliche Stand wieder ericht war und dann ein allmähliches Sinken der Leukocytenmenge gann. Zwei Tage nach der ersten Injection betrug das Verhältniss :17, vier Tage darauf 1:69, bei einer absoluten Zahl von 46000 eukocyten, um von da an allerdings wieder langsam zu den früheren 'erthen zurückzukehren. Dieselbe, allerdings nur kurz andauernde esserung des Blutbefundes, die mit einer solchen des Allgemein-

befindens und der objectiven Symptome (deutliche Verkleinerung der Lymphdrüsen und der Milz) Hand in Hand ging, wurde nach zwei weiteren Injectionen beobachtet, so dass wir auf die detaillirte Mittheilung der Befunde bei diesen verzichten können.

Der Fall bietet nach mehr als einer Richtung hin Bemerkenswerthes. Er zeigt zunächst, um wie viel intensiver die pathologisch afficirten Blutbildungsstätten auf einen sie treffenden Reiz reagiren, als die normalen; er bietet ferner einen Beweis für die nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Verschiedenheit der Leukämie von der Leukocytose und zeigt, wie accidentell zu einer ursprünglich bestehenden Leukämie eine transitorische Leukocytose hinzutreten kann, und zwar sogar so, dass letztere für kurze Zeit das Krankheitsbild völlig beherrscht und den ursprünglichen mikroskopischen Blutbefund verwischt. — Der Fall bietet in dieser Hinsicht eine Art experimentellen Seitenstücks zu einer von Müller[23]) aus der v. Ziemssen'schen Klinik veröffentlichten Beobachtung, bei welcher im Verlaufe einer Leukämie Sepsis hinzutrat. Nach Eintritt des septischen Fiebers beobachtete Müller eine Zunahme der polymorphkörnigen Leukocyten „als Ausdruck einer symptomatischen Leukocytose im leukämischen Organismus".

Einer eingehenden Betrachtung werth erscheint vielleicht die zunächst paradox klingende Thatsache, dass unter dem Einfluss eines die Leukocytenzahl vermehrenden Mittels im weiteren Verlauf ein, wenn auch nur temporäres Sinken der Leukocytenzahl bei Leukämie statt hatte: es scheint diese Thatsache mit anderen Beobachtungen in Uebereinstimmung zu stehen, welche bei fieberhaften Infectionskrankheiten bereits mehrfach gemacht worden sind. Den ersten derartigen Fall von Leukämie führt Eisenlohr[5]) an: hier schwollen unter dem Einfluss einer typhösen Erkrankung Lymphdrüsen und Milz ab, es sank die Zahl der weissen Blutkörperchen in dem Maasse, „dass auf der Höhe des Fiebers die Diagnose Leukämie gar nicht mehr berechtigt war", einige Tage nach dem Abfall der Temperatur zur Norm, dann wieder rasche Zunahme der Erscheinungen. — Einen ähnlichen Fall berichtet Heuck[8]): beim Hinzutreten einer exsudativen Pleuritis gingen auch hier die leukämischen Erscheinungen zeitweilig zurück; auffällig ist, dass, als derselbe Kranke einige Monate später einen acuten fieberhaften Gelenkrheumatismus durchmachte, dies auf den Blutbefund ohne Einwirkung war. — Analoge Fälle sind von Quincke[25]), Stintzing[31]), Fröhlich[6]), Kovács[16]) mitgetheilt; allen gemeinsam ist das Zurücktreten des Bildes der Leukämie während der verschiedenartigsten zur Leukämie hinzutretenden

Infectionskrankheiten. Eine Erklärung des Vorganges kann sich bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nur auf das Gebiet der Hypothese wagen, wenn man nicht mit Müller die sehr allgemein gehaltene Annahme machen will, dass in seinem Fall das septische Virus, in unserem also die Zimmtsäure, ein, wie oben geschildert, zu der Leukocytose in naher Beziehung stehender Stoff, als Reiz umstimmend auf die erkrankten Blutbildungsstätten und die Processe in ihnen wirkt. Eine Stütze für diese Annahme, dass nämlich Leukocytose erregende Stoffe auf leukämische Blutbildungsstätten eigenartig wirken, könnte man in einem Falle von Heuk[9]) finden, der dem unseren völlig analog ist. Heuk constatirte bei einem Falle von lienaler Leukämie nach einigen Einspritzungen mit Tuberculin, dass das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen am Tage nach der Einspritzung von 1:57 bis auf 1:109 abnahm. Wenige Stunden nach der Einspritzung oder unmittelbar nach derselben ist leider nicht untersucht worden; nach den Eigenschaften indessen, die wir vom Tuberculin kennen, und den chemotaktisch-leukocytotischen Wirkungen, die es besitzt, ist wohl anzunehmen, dass es sich ähnlich verhalten habe in diesem Falle wie in dem unseren, und dass dem Abfall der Leukocytose ein Anlocken der weissen Zellen in das Blut hinein vorangegangen sein wird. Jedenfalls verdienen diese noch dunkeln Beziehungen weiter verfolgt zu werden.

Wie kommt nun aber die Vermehrung der Leukocyten zu Stande? A priori sind zwei Wege möglich: es kann sich entweder um eine wirkliche Vermehrung handeln — oder nur um eine scheinbare, d. h. eine Verschiebung des Leukocytengehaltes von den centraler gelegenen Theilen nach den peripheren, die dem an der Peripherie untersuchenden Beobachter als Vermehrung imponirt, ohne dass dabei die Gesammtmenge der Leukocyten wirklich zugenommen hätte. Gegen die letztere Ansicht, die also überhaupt keine Leukocytose anerkennt und die von Rieder[27]) und seinem Schüler Schulz[29]) vertreten wird, haben in ihren Untersuchungen über arteficielle Hyperleukocytose durch eine Reihe Organextracte Goldscheider[7]) und Jacob[13]) gewichtige Einwände erhoben. Sie haben gezeigt, dass eine Ungleichheit in der Vertheilung von Leukocyten zwischen peripheren und centralen Gefässen auch in der Norm schon vorhanden wäre, dass aber ihre Leukocytose erregenden Stoffe constant ebenso wie in den peripheren Gefässen auch in den centralen eine Vermehrung der Leukocyten bewirkten.

Wir konnten derartige Zählungen zur Widerlegung der Rieder'schen Ansicht (die Schulz'sche Arbeit ist erst einige Zeit nach

Abschluss unserer Versuche publicirt) unterlassen, da uns die Untersuchung der Organe der zahlreichen von uns zu therapeutischen Zwecken mit Zimmtsäure-Emulsion behandelten Thiere lehrte, dass es sich in der That um eine wirkliche Vermehrung der Leukocyten handelte: wie aus der Arbeit des einen von uns ersichtlich, fanden wir die Lungen unserer Versuchsthiere mit Leukocyten vollgepfropft, die theils die Gefässe erfüllten, theils aus den Gefässen bereits ausgetreten waren, und zwar nicht nur zu einer Zeit, wo die Leukocytose bereits abgenommen hatte, sondern zeitlich mit der Vermehrung der Leukocyten im peripheren Gefässgebiet zusammenfallend. Es decken sich also diese Resultate vollkommen mit dem, was Goldscheider und Jacob bei den Injectionen ihrer Extracte an ihren Versuchsthieren im Stadium der (von ihnen so benannten) Hyperleukocytose beobachteten.

Wenn es sich also, wie wir auch nachgewiesen haben, um eine wirkliche Vermehrung der Leukocytenzahl im Blute handelt, so könnte dieselbe zunächst im Blute selber direct vor sich gehen. Für diese Ansicht sind bei der von ihnen beschriebenen und wohl studirten Proteïnleukocytose Buchner[3]) und Römer[26]) eingetreten; sie begründen den directen formativen Reiz, welchen sie ihren Stoffen in Bezug auf die Leukocyten vindiciren, damit, dass erstens die Vermehrung derselben fast ausschliesslich im venösen Stromgebiete zu constatiren sei, auf vermehrte Bildung in den Blut bereitenden Organen und Zufuhr aus denselben also nicht bezogen werden könne, da sie dann auch im arteriellen Gebiet gefunden werden müsste. Dieses Verhältniss trifft für die Zimmtsäure-Leukocytose nicht zu; wir konnten regelmässig, auch im Arterienblute, eine Leukocytose constatiren, wenn dieselbe auch schwächer war als in den zugehörigen Venen, worüber wir einige Versuchsbeispiele folgen lassen.

Junger Hund, 2 Kilo schwer, Zählung nach Thoma-Zeiss, wie oben vor der Injection in der Vena jugularis 9740 Leukocyten, in der Carotis 7460, nach 3 1/2 Stunden nach der Injection von 0,5 g Zimmtsäureemulsion in der Vena jugularis 15630 Leukocyten, in der Carotis 9720 Leukocyten.

Alter Hund (früher gebraucht zu anderen Zwecken), 5 Kilo schwer, Zählung vor der Injection: Vena cruralis 8220 Leukocyten, in der Arteria cruralis 6440 Leukocyten. — Injection von 0,8 g Emulsion: nach 5 Stunden in der Vena cruralis 18320 Leukocyten, in der Arterie 9040 Leukocyten.

Aehnliches giebt übrigens auch Löwit für leukocytotische Kaninchen an.

Als zweiten Beweis führt Römer das von ihm fast durchgängig constatirte Zusammenliegen in Häufchen an und ist besonders geneigt,

der morphologischen Aehnlichkeit paarweise zusammenliegender Leukocyten, an denen man den Eindruck erhält, „als ob eben ihre Theilung zu Ende gegangen wäre", eine grosse Bedeutung zuzuschreiben. Wir können das Thatsächliche dieser Angaben bestätigen, ohne uns ihrer Deutung anzuschliessen. Speciell war das Zusammenliegen der Leukocyten zu Gruppen und Häufchen bei Zählungen in der Ohrvene fast immer zu constatiren, indessen haben eigens auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen uns gezeigt, dass man auch beim normalen Kaninchen beim Zählen im Ohrvenenblut oft dasselbe Resultat erhält, während es beim Zählen in den arteriellen, namentlich grösseren Gefässen ausbleibt, und wir glauben daher mit Löwit[20]), dass dieses Verhalten der Leukocyten durch die physikalischen Bedingungen des Blutstromes und der Blutzellen (Viscosität u. s. w.) bedingt ist.

Eingeschaltet mag hier sein, dass eine ganz eigenartige, von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehende Erklärung von Löwit versucht worden ist. Löwit hat zum ersten Male gezeigt, dass der leukocytotischen Wirkung einer Reihe von Stoffen ein Stadium vorangeht, in welchem die Zahl der Leukocyten vermindert ist, und hat dem Gedanken Ausdruck gegeben, dass diese Verminderung zu der Leukocytose in einem ursächlichen Zusammenhang stehe, dass, wie er sich ausdrückt, die Leukocytose erst Folge einer „Leukolyse" ist. Zu einer Kritik dieser Schlussfolgerung, gegen die Goldscheider und Jacob Einwände erhoben haben, liegt für uns deshalb kein Grund vor, weil das Fundament, auf dem sich diese Ansicht aufbaut, für unseren Stoff nicht existirt; es hat sich in unseren Versuchen niemals eine wesentliche, zu der späteren Vermehrung im Verhältniss stehende Verminderung der Leukocyten ergeben, ähnlich wie dies ganz neuerdings für das Pilocarpin von V. Ružička[34]) gefunden worden ist. Bemerkt sei übrigens noch, dass Löwit den Beweis einer wirklichen Lyse, d. h. einer Zerstörung von Leukocyten, die morphologisch nachweisbare Reste hinterlassen hätte, auch nicht hat erbringen können.

Es bleibt noch die letzte Ansicht zu erörtern, welche eine vermehrte Production von Leukocyten in den Blut bereitenden Organen annimmt. Darauf schienen von vornherein Befunde hinzuweisen, wie wir sie bei unseren wiederholt injicirten Thieren öfters fanden, nämlich Schwellung und Röthung des Darmes und der Milz; ganz ähnliche Befunde sind neuerdings von Ružička[34]) publicirt worden. Derselbe hat in einer späteren Arbeit gefunden, dass gleichzeitig mit der nach Pilocarpin-Einspritzung eintretenden Leuko-

cytose eine Hyperplasie der Milz mit Vermehrung der Malpighi'schen Körperchen, Vergrösserung der Follikel einhergeht.

Zur experimentellen Prüfung dieser Ansicht standen zwei Wege offen, entweder die histologische Untersuchung der Milz, Lymphdrüsen u.s.w., oder die Ausschaltung dieser Organe. Da die bisherigen Untersuchungsmethoden auf dem ersteren Wege keine unzweideutigen Resultate versprachen, zogen wir den zweiten vor, d. h. wir versuchten, den Einfluss festzustellen, den die Ausschaltung der genannten Organe auf das Zustandekommen und den Gang der Leukocytose hat. Wir nahmen die Ausschaltung der Milz — denn um diese allein konnte es sich ja im Experiment handeln — durch Exstirpation sowohl bei Kaninchen, wie bei Hunden vor. Wenn sich die Thiere erholt haben, was nach 5—8 Tagen der Fall ist, findet man constant die Zahl der Leukocyten erhöht, allerdings nicht immer so hochgradig, als dies beispielsweise Rieder[27]) angiebt, sondern im Durchschnitt um 1/4 der ursprünglichen Zahlen. Injicirt man nun dem milzlosen Thiere Zimmtsäureemulsion, so war zwar noch constant eine Leukocytose vorhanden, aber sie war bedeutend schwächer als bei den normalen Thieren. Wir wählen zur Illustrirung folgende Protokolle heraus:

1. Mittelgrosses Kaninchen, Leukocytenzahl in der Ohrvene 9880.

26. November 1892. Milzexstirpation.

1. December 1892. 13150 Leukocyten. Injection von 0,4 Emulsion in die Vena jugular. sin., 4 Stunden darauf 16400 Leukocyten in der Vena auricul., 14200 in der Vena jugularis.

2. December. 13280 Leukocyten in der Ohrvene, Injection von 0,5 Zimmtemulsion, nach 4 Stunden 15600 Leukocyten in der Vena auricularis.

3. December. Nochmalige Injection von 0,5 Zimmtemulsion, 6 Stunden darauf in der Vena auricularis 21200 Leukocyten, in der Vena cruralis 19300.

2. Mittelgrosser Hund, Leukocytenzahl in der Vena cruralis 10260.

6. December. Milzexstirpation.

12. December. In der Vena cruralis 13150 Leukocyten (viele kernhaltige rothe Blutkörperchen), injicirt 0,6 Zimmtemulsion in die Vena jugularis, 3 Stunden darauf in der Cruralis 13240 Leukocyten, 6 Stunden darauf 15060.

13. December. 14710 Leukocyten. Injicirt 0,8 Zimmtemulsion, nach 6 Stunden 16424 Leukocyten.

14. December. 15600 Leukocyten. Injicirt 0,8 Zimmtemulsion, 4 Stunden darauf 21150 Leukocyten.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Milzexstirpation für die Leukocytose sowohl in Bezug auf den Grad, wie auf die Zeit ihres Eintretens von Einfluss ist, und dass es gehäufter Injectionen bedarf, um beim milzlosen Thiere nur annähernde Grade von solcher Leukocytose hervorzurufen, wie sie am normalen Thiere durch ein-

alige Injection hervorgerufen wird. Allerdings wird das vicariirende intreten der anderen Blut bereitenden Drüsen die einheitliche Deung des Experimentes erschweren.

Gegen diese von v. Limbeck [19]), Weigert [33]) u. A. aufgestellte heorie vom Stattfinden eines Reizes auf die Blut bereitenden Orıne, die dadurch zu vermehrter Production angeregt werden, spricht ıch durchaus nicht, wie Römer annimmt, der Umstand, dass ıuptsächlich die mehrkernigen Formen der weissen Blutzellen an ɔr Leukocytose betheiligt sind, während doch nach Ehrlich hauptchlich mononucleäre Zellen aus den lymphatischen Organen der utbahn zugeführt werden. Denn ebenso, wie Löwit, konnten auch ir bei unserer Leukocytose finden, dass im Beginn derselben das eberwiegen der polynucleären Formen über die mononucleären nicht dem Maasse statt hat, wie im weiteren Verlauf. Wir können uns ıher auch der Deutung von Löwit, dass der Blutbahn ursprüngɔh mononucleäre Zellen zugeführt werden, die erst daselbst zu polyıcleären auswachsen, anschliessen und finden einen weiteren Beweis ıfür in der Thatsache, dass wir auf dem Höhepunkte der Leukocyse nach Zimmtsäureinjection genau so wie Römer hauptsächlich ɔllen mit 2 Kernen fanden, während beim Abklingen derselben ɔllen sichtbar waren, die drei und mehr Kerne hatten.

Nach dem, was wir ferner vorher über die chemotaktischen Eigenhaften der Zimmtsäure mitgetheilt haben, halten wir es nunmehr r wahrscheinlich, dass gleichzeitig mit der erhöhten Bilıng eine vermehrte Ausfuhr der in überschüssiger Menge oducirten Leukocyten aus ihren Bildungsstätten durch Anlockung ins ut zu Stande kommt, und dass aus diesen beiden Factoren die ɔchgradige Leukocytose resultirt.

III. Verhalten der rothen Blutkörperchen.

Im Gegensatz zu den weissen Blutzellen wurden die rothen ɔllen durch die intravenöse Injection von Zimmtsäure nicht wesenth alterirt: es fand nach der Injection weder eine Verminderung rer Zahl statt, noch ergaben die mikroskopischen Untersuchungen ;end welche Erythrocytenformen, die man als Zerfallsproducte oder isungsformen (Schatten) hätte deuten können. Im Einklang damit ɔhen die Ergebnisse von Hämoglobinbestimmungen, wie wir sie ederholt an Kaninchen durchführten; benutzt wurde die verbesserte lorimetrische Methode von Hoppe-Seyler [11]); wir modificirten ɔselbe nur insofern, als wir, da es uns weniger auf absolute Zahlen, ı relative Vergleichswerthe des Hämoglobingehaltes vor und nach

den Injectionen ankam, nicht mit einer fertigen Normallösung von Kohlenoxyd-Hämoglobin arbeiteten, wie Hoppe-Seyler, sondern das der Ohrvene entnommene, abgewogene, mit Kohlenoxyd versetzte Blut vor und nach der Injection direct mit einander colorimetrisch verglichen. Weder als unmittelbare Folge der Injection, noch einige Stunden darauf trat eine Hämoglobinverminderung ein.

IV. Verhalten der Blutplättchen.

Einen interessanten Einfluss üben die Zimmtsäureinjectionen auf den dritten corpusculären Bestandtheil des Blutes aus, zu deren Darstellung wir die im Folgenden skizzirte Methode benutzten; wir verdanken den Hinweis auf dieselbe Herrn Geheimrath Ludwig, der auch so freundlich war, für einen Theil der Versuche die Benutzung seines Laboratoriums gütigst zu gestatten. Das Blut wurde langsam in eine Solution zutropfen gelassen, welche auf 100 Theile physiologische Kochsalzlösung 2 Theile oxalsaures Ammonium enthielt, und zwar wurde ungefähr so viel Blut hinzugegeben, dass das oxalsaure Ammonium sich in 0,2 procentiger Lösung befand, und diese wurde dann bis zur deutlichen Schichtenbildung centrifugirt.[22]) Es zeigte sich, dass zwei bis drei Stunden nach der Injection, während die Leukocytose anstieg oder schon ihren Höhepunkt erreicht hatte, die Zahl der Blutplättchen abnahm, mitunter bis zum völligen Verschwinden, und zwar war dieser Befund am arteriellen wie am venösen Gefässgebiet, beim Hunde ebenso wie beim Kaninchen zu erheben; nach 24 Stunden stellte sich dann das frühere Verhältniss ungefähr wieder her.

Um Schlüsse über etwaige Beziehungen zwischen der Abnahme der Blutplättchen und der Zunahme der Leukocyten zu machen, dazu sind indessen unsere Versuche zu wenig zahlreich, und gegen derartige Beziehungen spricht auch der Umstand, dass dasselbe Verhalten der Plättchen, die Abnahme bis zum Verschwinden auch dann noch nach intravenösen Zimmtsäureinjectionen beobachtet wurde, wenn, wie nach Milzexstirpation, die Leukocytose unbedeutend war oder ganz ausblieb.

Ueber einen Zusammenhang von Leukocyten und Blutplättchen liegen Angaben von Botkin[2]) vor, der gleichzeitig mit dem Zerfall der leukocytären Elemente eine bedeutende Zunahme der Blutplättchen constatirt zu haben glaubt; auch Löwit konnte bei seinen leukolytischen Substanzen (mit Ausnahme des Blutegelextractes) constatiren, dass, sobald Leukocytose eingetreten war, die Blutplättchen vermehrt und zu Haufen zusammenliegend gefunden werden; es ist

allerdings gegen diese Angaben noch einzuwenden, dass sie nur Schätzungsresultate sind, insofern Zählungen der Blutplättchen am Trockenpräparate unmöglich sind und auch wohl Zerfallsproducte solche vortäuchen können. Eine eingehendere Prüfung des Verhältnisses von Leukocytose zur Bildung resp. Zerstörung von Blutplättchen dürfte noch interessante Aufschlüsse geben.

Zum Schluss noch einige Worte über die therapeutische Bedeutung der mitgetheilten Ergebnisse. Die entzündungserregenden Eigenschaften der Zimmtsäure hatten bekanntlich Landerer zur Einführung derselben in die Tuberculose-Therapie veranlasst, und weitere Untersuchungen hatten ergeben, dass gerade die Art und der Grad der Entzündung, die langsam zur Narbenbildung tendirende Form derselben es war, welche im Gegensatz zu anderen in derselben Richtung versuchten bacteriellen Stoffen den günstigen Einfluss erklärte. Inwieweit der allgemeinen Leukocytose selbst ein bestimmter therapeutischer Einfluss zuzuschreiben sei, wollen wir an dieser Stelle um so weniger untersuchen, da über die Rolle, welche die Leukocyten der bacteriellen Infection gegenüber zu spielen haben, der Streit noch wogt; hinweisen möchten wir aber doch auf die Befunde von v. Jaksch [14]), welcher bei Pneumonikern die Prognose je nach dem Grade der Leukocytose stellen zu können glaubte, und auf die schönen Untersuchungen A. Kossel's [15]), der in der aus dem Leukocytenkern dargestellten Nucleïnsäure bactericide Eigenschaften entdeckte. — Ist sonach also vielleicht der arteficiellen Leukocytose eine gewisse therapeutische Bedeutung eigen, so scheint nach den mitgetheilten Untersuchungen gerade ein Hinweis auf die Zimmtsäure erlaubt, welche ohne schädigende Wirkung auf den Gesammtorganismus eine Vermehrung und Mobilisirung der Leukocyten bewirkt.

Literaturübersicht der angezogenen Stellen.

1. Binz, Archiv von Naunyn und Schmiedeberg. Bd. V. S. 126 (und Meyer, Dissert. Bonn 1874). — 2. Botkin, Contractilität der Milz. Berlin 1874. — 3. Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47. — 4. Ehrlich, Charité-Annalen XII und folgende, sowie Monographie. Berlin 1892. Hirschwald. — 5. Eisenlohr, Virchow's Archiv. Bd. LXXIII. S. 56. — 6. Fröhlich, Wiener med. Wochenschr. 1893. S. 285. — 7. Goldscheider, Verhandlungen der Berl. physiol. Ges. 1892—1893. — 8. G. Heuck, Virchow's Archiv. Bd. LXXVIII. S. 475. — 9. Heuk, Deutsche med. Wochenschr. 1892. — 10. Hirt, Müller's Archiv 1856 (vgl. Binz, l. c. und Lehrbuch). — 11. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XVI. — 12. Horbaczewski, Wiener Sitzungsberichte 1891. — 13. Jacob, Verhandlungen der Berliner physiol. Ges. 1893—1894, vgl. Goldscheider. — 14. v. Jaksch, Deutsche med. Wochenschr. 1892. — 15. A. Kos-

sel, Verhandlg. der Berl. physiol. Gesellsch. 1893 und des Vereins f. innere Med. 1894 (Deutsche med. Woch.). — 16. Kovács, Wiener klin. Wochenschrift 1893. S. 701. — 17. Landerer, Behandlung der Tuberculose mit Zimmts. Monographie. Leipzig 1892. F. C. W. Vogel. Deutsche med. Wochenschr. März 1893. — 18. Leber, Fortschritte der Medicin 1888, und: Die Entstehung der Entzündung u. s. w. Monographie. Leipzig, Engelmann. 1891. — 19. v. Limbeck, Zeitschrift für Heilk. X. S. 392 (1889). — Grundriss der klinisch. Pathol. d. Blutes. Monographie. Jena 1892. Fischer. — 20. Löwit, Studien zur Physiologie und Path. des Blutes und der Lymphe, Monographie. Jena 1892. Fischer. — 21. Massart und Bordet, Journal de Bruxelle. 20. März 1890. — 22. Mosen, Archiv f. Physiologie. 1892. S. 352. — 23. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XLVIII bis L. — 24. Pohl, Archiv von Naunyn und Schmiedeberg. Bd. XXV. — 25. Quincke, Münchener med. Wochenschr. 1890. Nr. 1. — 26. Richter, Virchow's Archiv. Bd. CXXXII. — 27. Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose u. s. w. Monographie. Leipzig 1892. F. C. W. Vogel. — 28. Römer, Virchow's Archiv. Bd. CXXVIII. — 29. Schulz, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. L. — 30. Spiro, Dissertation. Februar 1893. Leipzig. — 31. Stintzing, Münchener med. Wochenschr. 1890. — 32. Virchow, Virchow's Archiv. Bd. V. 1853, und: Gesammelte Abhandlungen. — 33. Weigert, Hygienische Rundschau. 15. August 1891. — 34) Ružička, Allgem. Wien. med. Zeitung 1893. S. 345.

Berlin, im Juni 1894.

XIX.

Aus der medic. Klinik der Universität Strassburg i. E.

Ueber den Pankreas-Diabetes der Vögel.

Von

W. Weintraud,
Privatdocent und früherem Assistenten der Klinik.

Die bahnbrechenden Untersuchungen v. Mering's und Minkowski's[1]) haben gezeigt, dass bei Hunden nach vollständiger Entfernung des Pankreas ausnahmslos ein Diabetes schwerster Form auftritt. Ausser an Hunden hat Minkowski[2]) an einer Katze und bei einem Schwein das Auftreten des Diabetes nach Pankreasexstirpation constatirt.

Bei Kaninchen, bei welchen die anatomischen Verhältnisse die totale Exstirpation der Bauchspeicheldrüse sehr erschweren, sah er nach partieller Entfernung nur vorübergehende Zuckerausscheidung am ersten Tage nach der Operation. Auch Hédon[3]) beobachtete an Kaninchen, denen das Pankreas operativ entfernt war, nur passagere Glykosurie; doch sah er einen dauernden leichten Diabetes sich entwickeln, wenn er eine allmähliche vollständige Atrophie des Pankreas durch Einspritzen von Oel in den Ductus Wirsungianus bewirkte.

Ich konnte von mehreren Kaninchen, denen ich, um eine vollständige Entfernung des im Mesenterium weitverzweigten Pankreas zu ermöglichen, grosse Stücke des Darms gleichzeitig resecirte, nur bei zweien vorübergehend die Anwesenheit von Zucker im Urin am Tage nach der Operation constatiren.

Von Kaltblütern sind Frösche und Schildkröten auf ihr Verhalten nach Pankreasexstirpation untersucht worden. Minkowski vermisste bei Fröschen das Auftreten von Zucker im Urin. Aldehoff[4])

1) Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. 1889.

2) Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Ebenda. Bd. XXXI. 1893. S. 85.

3) La Semaine médicale 1893. p. 144 u. 394.

4) Tritt bei Kaltblütern nach Pankreasexstirpation Diabetes mellit. auf? Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXVIII. Heft 3. 1892.

beobachtete, dass bei denselben — allerdings erst 5 Tage nach der Pankreasexstirpation — Zucker im Urin nachweisbar war. Neuerdings hat Markuse[1]) einer grösseren Anzahl von Fröschen das Pankreas exstirpirt und bei 12 von 19 operirten Thieren, also in 63 Proc., eine bis zum Tode der Thiere anhaltende Glykosurie gesehen, die meist schon am ersten Tage nach der Operation aufgetreten war.

Bei Schildkröten fand Aldehoff bereits am zweiten Tage nach der Pankreasexstirpation eine Zuckerausscheidung.

Die Ergebnisse der Pankreasexstirpation bei Vögeln waren wechselnd je nach der Wahl des Versuchsthieres. Von den Enten und Tauben, die Minkowski operirte, hatte keine einzige, auch nur vorübergehend, Zucker im Urin ausgeschieden. Auch Langendorff[2]) gelang es nicht, bei Tauben durch Entfernung des Pankreas einen Diabetes zu erzeugen; dagegen sah er bei einem Habicht nach dieser Operation eine ziemlich starke Glykosurie. Ebenso hatte ich[3]) bei einem kleinen Falken das Auftreten andauernder Zuckerausscheidung nach Pankreasexstirpation beobachten können.

Das entgegengesetzte Verhalten von Enten und Tauben einerseits und Raubvögeln andererseits liess Minkowski die Vermuthung aussprechen, dass die fleischfressenden Vögel sich möglicher Weise überhaupt anders verhalten, als die körnerfressenden; jedenfalls waren weitere Untersuchungen in dieser Richtung wünschenswerth. Ich habe daher die Frage des Pankreas-Diabetes bei Vögeln weiter verfolgt.

Leider war ich von anderen Arbeiten stets zu sehr in Anspruch genommen, um in systematischer Weise, unter Beobachtung aller Berücksichtigung verdienender Nebenumstände der experimentellen Behandlung der Frage mich widmen und sie zu einem Abschluss bringen zu können. Dazu wäre erforderlich gewesen, eine noch grössere Anzahl von Thieren zu operiren und stets mehrere Thiere von genau dem gleichen Ernährungszustand der gleichen Operation zu unterwerfen. Immerhin haben meine Versuche einige bemerkenswerthe Befunde aufzuweisen, die ich — durch äussere Umstände gezwungen, die Arbeit abzubrechen — im Folgenden kurz mittheilen will.

Meine Pankreasexstirpationen an Vögeln betreffen 19 Enten, einen Falken, 2 Bussarde und 2 Raben.

Die anatomischen Verhältnisse der Lage des Pankreas beim Vogel und die daraus sich ergebende Technik der Operation hat Minkowski

1) Verhandlungen der Berlin. physiolog. Gesellschaft. 1894.
2) Citirt bei Minkowski, Archiv f. exp. Pathol. Bd. XXXI. S. 94.
3) Ebenda. S. 94.

bereits beschrieben. Ich möchte hinzufügen, dass ich bei den Enten mehrfach das Pankreas der grossen Duodenalvene so unmittelbar anliegend gefunden habe, dass das Lospräpariren ohne Verletzung der zarten Venenwand nicht möglich war. Man verzichtet dann am besten sogleich auf Isolirung des Pankreas und exstirpirt es zusammen mit der ganzen Duodenalschlinge. Die Resection dieses Darmstückes wird auch erforderlich, wenn man eines seiner Hauptgefässe, die Arterie oder die schon erwähnte Vene, angerissen hat, da deren Unterbindung stets zu Darmnekrose führt. Bei sorgfältiger Naht heilt der Darm rasch zusammen, ohne an der Nahtstelle eine Stenose zu bilden; zu beachten ist allein, dass der Ductus choledochus und seine Eintrittsstelle in den Darm nicht durch die Operation lädirt werden.

Die Untersuchung des Urins geschah stets in der Weise, dass der frische oder auf dem Wasserbade eingeengte Urin mit warmem Alkohol extrahirt und nach Abdestilliren des Alkohols der Rückstand in Wasser aufgenommen wurde. War die Lösung zu sehr gefärbt, so wurde mit Thierkohle behandelt. Als Zuckerproben dienten die Trommer'sche, die Phenylhydrazin- und die Gährungsprobe; wenn das Material reichte, wurde auch die Drehung der Polarisationsebene bestimmt.

Versuche an Enten.

Operirt wurden 19 Thiere. Das Pankreas wurde stets vollständig entfernt in seinen sämmtlichen Lappen; einige Male wurden Nebenoperationen noch angeschlossen.

Die Thiere hatten in der Regel 24 Stunden vor der Operation die letzte Nahrung erhalten. Der Urin wurde vom Koth getrennt aufgefangen dadurch, dass vor der Pankreasexstirpation der Mastdarm oberhalb der Einmündungsstelle der Ureteren in die Kloake mit einem dicken Seidenfaden abgebunden worden war.

Die länger dauernde Controle des Urins ist bei Vögeln ausserordentlich erschwert, da man am dritten, spätestens am vierten oder fünften Tage die Ligatur am Mastdarm durch eine zweite Laparotomie entfernen muss. Der Befund kleiner Mengen reducirender Substanz in dem mit Koth verunreinigten Urin ist aber nicht beweisend, namentlich wenn die Thiere jetzt gemischte Nahrung erhalten. Andererseits bekommt man gerade für das Zustandekommen des Diabetes sehr ungünstige Bedingungen, wenn man die Thiere noch länger (als 3—5 Tage) hungern lässt oder ihnen nur Fleisch vorsetzt.

Bei einigen Thieren, welche die beiden ersten Laparotomien gut überstanden hatten, wurde nach einiger Zeit die Kloake noch einmal für einige Tage abgebunden und der Urin von Neuem getrennt

aufgefangen und untersucht. In seltenen Fällen konnte dies ein drittes Mal geschehen, so dass diese Thiere 6 Laparotomien überstanden.

Von den 19 operirten Thieren wurde bei 4 Zuckerausscheidung im Urin beobachtet. Bei den übrigen war weder an den ersten Tagen nach der Operation Zucker im Urin zu finden, noch wurde, wenn die Thiere die Operation längere Zeit überlebten, später jemals Zuckerausscheidung bei ihnen constatirt. Die Thiere lebten ohne Pankreas z. T. noch Monate lang; sie zeigten bei Amylaceennahrung sehr reichlichen, unverdaute Speisereste enthaltenden Koth, könnten sich jedoch mit gemischter Nahrung ausreichend nähren.

I. Grosse weisse Ente, 3200 g Gewicht, nach 24 stündigem Hungern am 3. Januar 1893 Exstirpation des Pankreas und der beiden Blinddärme. Unterbindung der Kloake.

Vom 3.—4. Januar 500 ccm Urin mit 4,64 g Zucker (nach Titrirung mit Fehling'scher Lösung als Traubenzucker berechnet, zugleich auch Vergährungsfähigkeit und Rechtsdrehung nachgewiesen).

Vom 4.—5. Januar circa 400 ccm etwas ikterischer Urin. Darin 1,15 g Zucker.

Am Morgen des 6. Januar wurde das Thier todt gefunden; in dem bis dahin noch entleerten Urin (140 ccm) waren nur Spuren reducirender Substanz.

Während des Versuches war dem Thier nur Wasser vorgesetzt worden.

II. Weissgraue Ente, 1740 g Gewicht, am 18. September 1893 nach 24 stündigem Hungern das Pankreas exstirpirt und Kloake unterbunden.

Vom 18.—19. September 135 ccm Urin mit 0,71 g Zucker (titrirt). (Phenylglykosazonkrystalle.)

Am 19. September 1893 gestorben.

III. Bunte Ente, 1930 g Gewicht, am 27. October 1893 ohne vorheriges Hungern das Pankreas nebst Duodenalschlinge exstirpirt und die Kloake unterbunden.

28. October. Das Thier munter, trinkt reichlich Wasser.

Am 29. October früh todt aufgefunden.

Der Urin der beiden Tage vereinigt (320 ccm) enthält 3,3 g Zucker (titrirt), giebt Rechtsdrehung und Osazon vom Schmelzpunkt 203°, vergährt auch.

Autopsie: Nekrose des Darms an der Nahtstelle.

IV. Weisse Ente, 1870 g schwer.

Am 30. December 1893 Milz, Pankreas und Duodenum exstirpirt nach vorausgegangenem 2 tägigen Hungern.

Urin vom 30.—31. December 90 ccm, enthält 0,77 g Zucker (titrirt), giebt reichlich Phenylglykosazon.

Urin vom 31. December bis 1. Januar 1894 (Menge nicht notirt) enthält 0,84 g Zucker (titrirt), deutliche Rechtsdrehung und Gährung.

Urin vom 1.—2. Januar 1894 enthält 0,31 g Zucker. Milchsäure kann nicht nachgewiesen werden.

Am 2. Januar 1894 Abends wird die Kloake wieder aufgebunden und das Thier in Freiheit gesetzt.

Am 17. Januar 1894 wird die Kloake von Neuem unterbunden. Dabei sehr zahlreiche Verwachsungen im Abdomen zu lösen.

Urin vom 17.—19. Januar 1894 enthält 0,63 g Zucker, keine Milchsäure.

Am 19. Januar wird die Ligatur wieder gelöst, am 20. Januar früh wird das Thier todt aufgefunden.

Autopsie: Sehr reichliche Verwachsungen, Perforation des Darmes in der Peritonealhöhle infolge der gewaltsamen Lösung der Adhäsionen.

Wie die Protokolle zeigen, beschränkte sich nur bei einem der Thiere, welche Glykosurie bekamen, die Operation auf Entfernung des Pankreas. In den drei übrigen Fällen war die Exstirpation auf die beiden Blinddärme, auf das Duodenum und auf Duodenum und Milz ausgedehnt worden. Das negative Ergebniss, welches die einfache Pankreasexstirpation in der Mehrzahl der Fälle hatte, veranlasste uns, durch Combination der Pankreasexstirpation mit anderen Operationen die Bedingungen zu suchen, welche für das Zustandekommen des Diabetes bei Vögeln erforderlich wären.

Es muss als ein Zufall oder höchstens nur als eine Folge des grösseren Eingriffs angesehen werden, dass gerade in diesen Fällen öfters Glykosurie eintrat. Controlversuche, die immer angestellt wurden, belehrten uns bald, dass die Entfernung keines der genannten Organe für das Zustandekommen der Glykosurie wesentlich ist. Ausser in den vier positiven Fällen wurde im Ganzen bei fünf Enten das Duodenum mit dem Pankreas zusammen exstirpirt, in einem Falle die Milz und in einem die Blinddärme, immer ohne dass Zuckerausscheidung danach gesehen wurde. Ebensowenig hatte die isolirte Resection des Duodenum oder die Entfernung der Milz und der Blinddärme bei Erhaltung des Pankreas jemals Glykosurie zur Folge.

Die Protokolle der 15 negativen Versuche mitzutheilen, ist unnöthig. Die Operationen entfallen in die Zeit vom Juli 1892 bis Februar 1894. Einige der Thiere überlebten die Operation lange Zeit, die meisten starben nach 1—2 Wochen. Bei der Autopsie wurde stets controlirt, ob das Pankreas auch vollständig entfernt war.

Von den vier mit positivem Erfolg operirten Enten starben drei in den ersten Tagen nach der Operation, so dass nicht zu entscheiden war, ob es sich um einen Diabetes oder nur um eine vorübergehende Glykosurie bei ihnen handelte. Die rasche Abnahme der ausgeschiedenen Zuckermengen bei Ente I machte das Letztere wahrscheinlich. Bei dem einen der Thiere, das die Operation länger überlebte, konnte jedoch 19 Tage nach der Pankreasexstirpation noch Zucker im Urin

nachgewiesen werden.[1]) Leider waren bei der dritten Laparotomie so zahlreiche alte Verwachsungen zwischen den Därmen zu lösen, dass die Unterbindung des Rectum dadurch zu einer eingreifenden Operation wurde und das Thier nach einigen Tagen starb, nachdem es zur Lösung der Ligatur zum vierten Mal laparotomirt worden war.

Es ist mir nicht möglich zu sagen, welches die entscheidenden Momente für das Zustandekommen der Glykosurie in diesen vier Fällen gewesen sind. Davon, dass die Entfernung des Pankreas auch bei den mit negativem Ergebniss operirten Enten vollständig gewesen, glaube ich mich sicher überzeugt zu haben. Die gleichzeitige Entfernung der Milz, des Duodenum und der Blinddärme ist, wie die Controlversuche zeigten, nicht von Belang; die Möglichkeit, dass Nebenverletzungen, von Nervengeflechten z. B., gerade in diesen Fällen stattgefunden haben, muss zugegeben werden. Doch ist nach den Erfahrungen am Pankreas-Diabetes der Hunde wenig wahrscheinlich, dass solchen für den Eintritt dauernder Glykosurie eine Bedeutung zukommt. Schliesslich bleibt nur die Annahme individueller Verschiedenheiten, die im allgemeinen Ernährungszustand, in der Art der vorausgegangenen Fütterung, im Glykogenbestand u. s. w. bestanden haben könnten.

Jedenfalls geht aus den Versuchen hervor, dass, wenn die Exstirpation vollständig gewesen ist, dieselbe bei Enten nicht wie bei Hunden ausnahmslos, sondern nur in seltenen Fällen von Glykosurie gefolgt ist, und dass die Function, deren Störung das Zustandekommen des Diabetes darstellt, bei diesen Thieren keine specifische Function des Pankreas sein kann. Andererseits muss bei der Schwierigkeit, mit der sonst nur bei Vögeln experimentell Glykosurie zu erzeugen ist, in den positiven Versuchsergebnissen doch ein Hinweis erblickt werden, dass das Pankreas auch bei den Vögeln zu dieser Function gewisse Beziehungen hat. Die später mitgetheilten Versuche an Raubvögeln bestätigen dies.

Ehe ich zu diesen übergehe, soll noch über einige weitere an Enten angestellte Versuche berichtet werden.

Man konnte daran denken, dass möglicher Weise das Ausbleiben einer Glykosurie nach Pankreasexstirpation bei ihnen darauf beruhe, dass die Vogelniere in höherem Maasse als die Säugethierniere auch bei höherem Zuckergehalt des Blutes sufficient bleibe, dass also wohl Hyperglykämie nach der Operation entstehe, der Eintritt

1) Freilich war, um den Urin getrennt aufzufangen, wieder eine Operation vorausgegangen, die jedoch erfahrungsgemäss keine Glykosurie bei Vögeln zur Folge hat.

der Glykosurie jedoch durch die Functionstüchtigkeit der Nieren hintangehalten würde. Die Ergebnisse einer grösseren Anzahl von Blutzuckerbestimmungen sprachen jedoch nicht für eine solche Annahme. Die Bestimmungen wurden nach der Abeles'schen Methode nach Beseitigung des Eiweisses mittelst alkoholischer Zinkacetatlösung gemacht, meist an 30—40 g Blut, das in den späteren Versuchen immer erst nach vorausgegangenem 24stündigen Hungern den Thieren entnommen wurde.

Es wurde erhalten:

1.	(3. Aug. 1893)	Vena jugul.	0,172	Proc. Zucker	
2.	(5. = =)	Art. Carotis	0,177	= =	
3.	15. = =	Vena jugul.	0,17	= =	
4.	28. April =	Flügelarter.	0,15	= =	
5.	5. Mai =	=	0,175	= =	
6.	13. = =	=	0,198	= =	
7.	14. Sept. =	=	0,124	= =	Nach 24stündig. Hungern.
8.	14. = =	=	0,140	= =	
9. a)	20. = =	=	0,131	= =	
b)	22. = =	=	0,11	=	nachdem am 21. Sept. das Pankreas exstirpirt war.
10. a)	22. = =	=	0,117	=	
b)	24. = =	=	0,201	=	am 23. Sept. Pankreasexstirpation.
11. a)	12. Dec. =	=	0,140	=	
b)	14. = =	=	0,132	=	am 13. Dec. Pankreasexstirpation.

Mit Ausnahme der einen Bestimmung 10b, bei der am Tage nach der Pankreasexstirpation, obwohl das Thier fast drei Tage gehungert hatte, ein auffallend hoher Zuckergehalt des Blutes noch constatirt wurde, lassen die gefundenen Werthe nicht erkennen, dass die Entfernung des Pankreas bei Enten den Gehalt des Blutes an Zucker verändert. Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein relativ reichlicher Blutverlust, der bei der Operation stattgefunden hatte, den vermehrten Blutzuckergehalt in 10b veranlasst hat. Weder hier noch bei 9 und 11 war Zucker nach der Pankreasexstirpation im Urin aufgetreten.

Es bleiben noch einige Versuche zu erwähnen, die bezweckten, bei pankreaslosen Enten künstlich Glykosurie zu erzeugen.

Auf die Schwierigkeit, mit welcher dies bei gesunden Vögeln nur möglich ist, hat Thiel[1]) schon hingewiesen. Ich benutzte dazu die Vergiftung mit Leuchtgas, indem ich die Thiere unter eine grosse Glasglocke setzte, in welche Leuchtgas eingeleitet werden konnte.

1) Ueber experimentelle Glykosurie bei Vögeln. Inaug.-Diss. Königsberg 1887.

Sobald das Thier asphyktisch geworden, wurde es hervorgezogen und, nachdem es sich an der frischen Luft, oft erst nach Einleitung künstlicher Respiration, erholt hatte, von Neuem der Leuchtgasatmosphäre ausgesetzt (12—16 mal im Laufe des Tages).

Von zwei gesunden Enten hatte die eine 0,82 g Zucker im Urin der nächsten 24 Stunden ausgeschieden; die andere, die freilich nur 6 mal asphyktisch gemacht worden war, zeigte nur Spuren von Zucker im Urin. (Die Thiere hatten beide vorher nicht gehungert und waren gut genährt.) Eine Ente ohne Pankreas brachte nach 14 maliger Betäubung 0,62 g Zucker im Urin der nächsten 24 Stunden zur Ausscheidung, eine zweite starb während des Versuchs, und eine dritte bekam trotz 10 maliger Erstickung überhaupt keine Zuckerausscheidung. Ein durchgreifender Unterschied zwischen Enten vor und nach der Pankreasexstirpation ist also hier nicht hervorgetreten, ebensowenig bei den folgenden Versuchen über alimentäre Glykosurie.

Als einer pankreaslosen Ente Rohrzuckerlösung vorgesetzt wurde [1]), trank sie davon gierig, und am nächsten Tage reducirte der Urin stark Kupferoxydlösung, zeigte indessen keine Drehung der Polarisationsebene; bei einem zweiten Versuch mit einem pankreaslosen Thier wurde im Urin gefunden: durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung (als Traubenzucker berechnet) 0,75 g Zucker. Das auf 100 ccm gebrachte Harnextract zeigte im Sacharimeter eine Linksdrehung von — 0,45, so dass also wohl Lävulose wie Dextrose in den Harn übergegangen war. Bei Verabreichung mässiger Mengen von Traubenzucker blieb der Urin beider Thiere zuckerfrei. Genau das gleiche Verhalten boten gesunde Enten, denen nur zum getrennten Auffangen des Urins der Darm oberhalb der Kloake abgebunden war. Auch bei ihnen war mit Rohrzuckerlösung leicht eine Ueberschwemmung des Organismus und ein Uebertritt des Zuckers in den Urin zu erzielen, während Traubenzuckerlösungen sich dazu nicht geeignet zeigten.

Versuche an Raubvögeln.

Operirt wurden 3 Thiere, die alle eine bis zum Tode anhaltende Glykosurie bekamen. Die Thiere wurden nach der Operation in einen eng anschliessenden Käfig aus Drahtnetz gebracht, an dem eine

---

1) Von der Verabreichung bestimmter abgemessener Mengen von Zucker mittelst Schlundsonde wurde abgesehen, da die Thiere doch stets einen Theil von der eingegossenen Lösung wieder erbrachen. Auch aus der Abnahme der vorgesetzten Flüssigkeitsmenge liess sich nicht ersehen, wie viel sie getrunken hatten, da stets grosse Mengen verspritzt wurden.

kleine abnehmbare Schale den Urin aufnahm. Nicht immer wurde die Ligatur des Darms gemacht, da man die geformten Faeces recht gut mechanisch vom Urin trennen konnte und es sich ausserdem gezeigt hatte, dass ein Alkoholextract des mit Koth verunreinigten Urins keine Reduction mehr gab, wenn das Thier mehrere Tage gehungert hatte. Zur spontanen Nahrungsaufnahme aber waren die operirten Thiere in dem engen Käfig niemals zu bewegen, und auch die mittelst Pincette ihnen eingestopften Speisemassen würgten sie alsbald aus ihrem Kropf wieder heraus.

I. Junger Falke. Gewicht mit Gefieder 151 g.

Vom 22.—24. August 1892 Koth und Urin zusammen aufgefangen und mit Alkohol extrahirt — keine Reduction.

Am 26. August 1892 Vormittags Exstirpation des Pankreas (Gewicht des ausgeschnittenen Organs 0,79 g) ohne Narkose und Antiseptica. Kloake nicht unterbunden.

Am 27. August 1892 kein Urin.

Am 28. August 1892 einige Tropfen Urin mit Alkohol extrahirt giebt deutliche Reduction.

Urin bis zum 30. August gesammelt, enthält 0,25 g Zucker (nach Fehling).

Urin vom 31. August und 1. September gesammelt, enthält 0,174 g Zucker (nach Fehling).

Am 2. September 1893 enthielt der Urin 0,21 g Zucker, nachdem Tags zuvor dem Thier Zuckerbrod und Fleisch mit Mehl eingestopft worden war, was es zum grössten Theil wieder ausgewürgt hatte.

Urin vom 3. und 4. September zusammen 0,08 g Zucker.

Am 5. September 1893 wurde Morgens das Thier todt aufgefunden.

Die Autopsie liess vom Pankreas nichts mehr auffinden. Das Thier wog mit Federn noch 135 g, ohne Federn 102 g.

II. Bussard. Am 21. März 1893 Pankreas exstirpirt. Kloake unterbunden.

Am 22. März etwas Urin, dessen Alkoholauszug deutlich Trommer'sche Reaction giebt, 0,13 g (titrirt).

Am 22. März Fleisch und Brod eingestopft.

Am 23. März 7,3 g Urin, darin 0,68 g N (Kjeldahl) und 0,41 g Zucker (titrirt).

Am 24. März 19 g Urin, darin 0,721 g N und 0,21 g Zucker.

Am 25. März gestorben. Gewicht 590 g.

III. Bussard. Am 28. Februar 1894 Pankreas exstirpirt. Die Verletzung der Duodenalvene zwang zu deren Unterbindung. Kloake offen gelassen.

1. März. Urin enthält 0,19 g Zucker.

Urin vom 2. und 3. März zusammen enthält 0,21 g Zucker.

Am 4. März Morgens todt aufgefunden.

Gewicht 380 g. Autopsie: Darmnekrose.

Man ist hier wohl berechtigt, von einem Diabetes zu sprechen, da das eine der Thiere 9 Tage lebte und die beiden anderen trotz mehrtägigen Hungerns am dritten Tage nach der Operation noch Zucker ausschieden. Erwähnt seien schliesslich noch zwei

Versuche an Raben.

Bei einem derselben gab am Tage nach der Pankreasexstirpation der Urin deutliche Trommer'sche Reaction und auch einige Krystalle von Phenylglykosazon, am zweiten Tage nur zweifelhafte Reduction, am dritten Tage starb das Thier. Das zweite zeigte überhaupt keine Zuckerreaction im Urin nach der Operation; es lebte 4 Tage.

Aus den Versuchen geht hervor, dass wohl auch bei den Vögeln dem Pankreas eine Function zukommt, analog derjenigen, die v. Mering's und Minkowski's Entdeckung für das Pankreas beim Hunde erwiesen hat. Es bleibt nach ihnen aber möglich, dass dem Pankreas beim Vogel diese Function nicht in gleichem Maasse wie beim Hunde anheimfällt, und dass bei manchen Vögeln diese Function keine specifische Function des Pankreas ist, sondern auch anderen Organen, vielleicht allen Geweben in einem gewissen Maasse zukommt.

Es wird weiteren Untersuchungen vorbehalten sein, festzustellen, ob in der That bei fleischfressenden Vögeln andauernde Glykosurie regelmässig die Folge der Pankreasausrottung ist, und ferner diejenigen Momente zu eruiren, die neben der Pankreasexstirpation bei Enten wesentlich sind für das Zustandekommen der Glykosurie. Dabei wird vor Allem auch geprüft werden müssen, ob auch bei schlecht genährten, glykogenarmen Enten nach Pankreasexstirpation Zucker auftreten kann, um dem Einwand zu begegnen, dass lediglich die mit dem operativen Eingriff verbundene allgemeine Störung, der Sauerstoffmangel, die Ursache der Glykosurie sei, eine Auffassung, gegen die das Fehlen der Milchsäure in dem zuckerhaltigen Harn bei Ente IV übrigens schon spricht. Zunächst sehe ich mich nach den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht berechtigt, von einem Pankreas-Diabetes bei Enten zu sprechen, da nicht ausgeschlossen ist, dass die nach den Operationen aufgetretene Zuckerausscheidung, ähnlich wie die experimentelle Glykosurie nach Kohlenoxyd-, Curare-Amylnitritvergiftung, Sauerstoffmangel und bei der Piqûre, an den Glykogenbestand der Thiere geknüpft war, und da es doch wohl angezeigt ist, alle diese eben angeführten experimentellen Glykosurien ganz principiell zu trennen von der vom Kohlehydratbestand des Organismus mehr weniger unabhängigen Zuckerausscheidung des Pankreas- und Phloridzindiabetes.

XX.

Studien über das Chlor und die Halogene im Thierkörper.

Von

M. Nencki u. E. O. Schoumow-Simanowsky.

Die nachfolgenden Untersuchungen bilden die Fortsetzung der kürzlich von einem von uns publicirten Arbeit „Ueber den Magensaft und das Pepsin bei Hunden".[1]) Es wurde dort gezeigt, in Bestätigung der früheren Versuche von Maly[2]), dass, wenn einem Hunde durch die Magenfistel 300—400 ccm Magensaft und damit 1,5—2 g Salzsäure entzogen werden, aus dem Harne solcher Hunde nicht allein alles Chlor verschwindet, sondern der Harn stark alkalisch wird und der Gehalt an Kali, namentlich aber an Natron bis auf das Zehnfache steigt. Diese Thatsache wurde schon dort als ein sprechender Beweis dafür angesehen, dass in der Magenschleimhaut das Kochsalz in Alkalihydroxyd und freie Salzsäure zerlegt werde.

Ein weiterer Beweis dafür liegt in den Versuchen von Grützner[3]), sowie den späteren von Hayem und Winter, wonach in ruhendem Zustande, vor Beginn der Saftsecretion die Magenschleimhaut mehr Kochsalz enthält, als während derselben. Wir haben die Versuche der oben genannten Autoren wiederholt und ihre Angaben bestätigt, wenn auch die gefundene Differenz nicht sehr gross war. Möglichst gleich grosse und gleich genährte Hunde wurden ausgewählt; der eine nach zweitägigem Hungern, der andere 3 Stunden nach reichlicher Fleischmahlzeit getödtet; sodann von beiden ein abgewaschenes und abgewogenes Quantum der herauspräparirten Schleimhaut bei 110° bis zu constantem Gewichte getrocknet, dann verascht und darin der Gehalt an Chlorkalium und Chlornatrium als Platindoppelsalze bestimmt. Das Ergebniss war folgendes:

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 336.

2) Ann. Chem. Pharm. Bd. CLXXIII. S. 228. 1874.

3) Neue Untersuchungen über die Bildung und Ausscheidung des Pepsin. S. 52. Breslau 1875.

Hund Nr. I. 10,5 Kilo schwer, erhält 820 g Fleisch und wird 3 Stunden später getödtet. Gefunden in 100 Theilen trockener Magenschleimhaut 0,2073 g ClK und 0,504 g ClNa = 0,7113 g ClK + ClNa.

Hund N. II. 10,2 Kilo schwer, hungert 50 Stunden und wird darauf getödtet. Gefunden in 100 Theilen trockener Magenschleimhaut 0,1526 g ClK und 0,5878 g ClNa = 0,7404 g ClK + ClNa.

Durch welche chemische oder physikalische Vorgänge diese Spaltung des Kochsalzes in der Magenmucosa geschieht, wissen wir nicht sicher. Vor mehr als 50 Jahren sagte Gustav Valentin[1]): „Die Mittelbrücke zwischen Blut und Ernährungsflüssigkeit einerseits und speciellem Absonderungsproducte andererseits auszufüllen, bleibt bis jetzt fast ausschliesslich theoretischen Vorstellungen überlassen". Streng genommen hat dieser Ausspruch auch heute noch seine Gültigkeit. Die geistreichen Versuche Maly's, welcher zeigte, dass durch Einwirkung von Milchsäure auf Kochsalz oder von Mononatriumphosphat und Dinatriumphosphat auf Kochsalz freie Salzsäure entsteht, oder auch die Massenwirkung von Kohlensäure auf Kochsalz, worauf Bunge aufmerksam machte, genügen nicht zur Erklärung der Entstehung dieser Säure in der Magenschleimhaut. Wir glauben, dass von physikalischer Seite her Untersuchungen über das elektromotorische Verhalten der Magenschleimhaut im ruhenden und thätigen Zustande, die seit der Arbeit von J. Rosenthal[2]) erst vor Kurzem im Laboratorium von Biedermann[3]) in Jena wieder aufgenommen wurden, wichtige Aufschlüsse hierüber bringen können. Aus der oben citirten Arbeit des einen von uns schliessen wir, dass bei der Salzsäurebildung das Eiweiss der Magensaftdrüsen einen activen Antheil hat. Es wurde dort gezeigt, dass das aus dem Magensaft durch die Kälte körnig abgeschiedene Pepsin Chlor in seinem Molecül enthält. Lässt man ferner den reinen Magensaft von Hunden bei 0° ruhig stehen, so trübt er sich, und es setzt sich, wie dort gezeigt, am Boden des Gefässes das Pepsin körnig ab; dabei fanden wir, dass der Säure- und Chlorgehalt von oben nach unten zunimmt (l. c. S. 339). Dieser einfache und von Jedermann leicht anzustellende Versuch zeigt deutlich, dass das zu Boden sinkende, aus Eiweiss bestehende Pepsin das Chlor mit sich fortreisst, offenbar weil es dasselbe chemisch gebunden enthält. Uebrigens enthielt das getrocknete und dann mit Alkohol bis zum Verschwinden der Chlor-

1) Wagner's Handwörterbuch d. Physiologie. Braunschweig 1842. Bd. I. S. 17.

2) Ueber das elektromotorische Verhalten der Froschhaut. Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv. Jahrg. 1865.

3) F. Bohlen, Ueber die elektromotorischen Wirkungen der Magenschleimhaut. Pflüger's Archiv. Bd. LVII. S. 97. 1894.

reaction im Filtrate ausgewaschene, sowie das mit Ammoniumsulfat ausgesalzene Pepsin durchschnittlich 1 Proc. Chlor.

Wenn das Chlor aber ein nothwendiger Bestandtheil des Pepsins ist, so drängt sich die Frage auf, wie diese Thatsache mit den Resultaten der Arbeiten Heidenhain's sich deckt. Die Fundusdrüsen enthalten die Haupt- und die Beleg-(Lab-)zellen. Namentlich auf Grund der Arbeiten Heidenhain's wird, wenigstens für die Magenschleimhaut der höheren Säugethiere, angenommen, dass die Hauptzellen das Pepsin, die Labzellen die Salzsäure bilden. Ist diese Arbeitstheilung richtig, so müsste das von den Hauptzellen abgesonderte Pepsin sich erst, bevor es den Drüsenschlauch verlässt, mit der von den Labzellen abgesonderten Salzsäure oder Eiweisssalzsäure verbinden. Das von der Portio pylorica, wo in den Drüsenschläuchen keine Labzellen vorhanden sind, abgesonderte Pepsin müsste chlorfrei sein und daher verschieden von dem Pepsin, das aus dem Fundussafte durch Abkühlen auf 0° oder durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat erhalten wird. Gegen die Arbeitstheilungstheorie Heidenhain's sind wiederholt Einwände, so in der letzten Zeit noch von Klug[1]) erhoben worden. In der Thatsache, dass das fertige Pepsin Chlor enthält, liegt kein directer Widerspruch gegen die Ansicht Heidenhain's; nur wäre das Secret der Hauptzellen kein eigentliches, fertiges Pepsin und die Frage, wie aus den Secreten der Haupt- und Belegzellen das chlorhaltige Pepsin entsteht, eine offene.

Wie das von der Mucosa auf die Oberfläche getriebene Pepsin theils locker, theils fester gebundene Salzsäure enthält, so wird sehr wahrscheinlich auch das aus dem Kochsalz abgespaltene Alkali in dem von den Drüsen abfliessenden venösen Blute an Eiweiss gebunden. Geschieht diese Spaltung des Chlornatriums in Salzsäure und Alkalihydroxyd in der Magenschleimhaut, so ist die Frage naheliegend, wie sie sich gegen andere, dem Kochsalz nahe verwandte Salze, z. B. das Bromnatrium und Jodnatrium verhält. Diese Frage hat vor mehr als 16 Jahren Charles Richet[2]) gestellt und zu beantworten versucht. Ueber das Ergebniss seines hierauf bezüglichen Versuches sagt Richet Folgendes: „En terminant je noterai un essai expérimental qui peut être rapporté, quoiqu'il m'ait malheureusement donné des résultats négatifs. Espérant remplacer, au moins en partie, l'acide

1) Maly's Jahresbericht f. 1891. S. 239 u. 266. Nach Klug's Untersuchungen bereiten die einzigen morphologisch den Belegzellen des Säugethiermagens entsprechenden Zellen des Vormagens der Vögel, sowohl Salzsäure als auch Pepsin.

2) Journal de l'anatomie et de physiologie publié par Ch. Robin et P. Pouchet. 1878. S. 326.

chlorhydrique de l'estomac par l'acide bromhydrique, je donnai, pendant dix jours à un jeune chien, environ douze grammes par jour de bromure de sodium. L'animal étant très affaibli, cette alimentation bromurée fut cessée brusquement et remplacée par du lait. Au bout de vingt-quatre heures l'animal fut sacrifié, mais ni dans l'estomac ni dans le suc gastrique, il n'y avait traces d'acide bromhydrique ou même de bromures. Je me propose de reprendre cette expérience en modifiant les conditions expérimentales."

Acht Jahre später wiederholte Prof. Külz in Marburg [1]) diesen Versuch. Um BrH, resp. JH neben ClH nachzuweisen, benutzte er die Chininmethode von Rabuteau. Der Saft von Hunden wurde mit Chinin versetzt und damit bis zur neutralen Reaction auf 50—60° erwärmt; das zum Syrup eingeengte Filtrat mit Chloroform ausgezogen, das Chloroform verdunstet, der Rückstand gepulvert und analysirt. Aus dem Chlor-Bromsilber wurde das Brom im Chlorstrome verjagt und daraus der Gehalt an BrH berechnet. Nach Fütterung mit Bromnatrium enthielt der Chininrückstand 4,28 Proc. HCl und 4,38 Proc. HBr. In einem zweiten Versuche kamen auf 3,45 Proc. HCl 13,57 Proc. HBr. Nach Bromkalium enthielt der Chininrückstand 1,99 Proc. HCl und 5,23 Proc. HBr. Nach Jodkalium waren im Chininrückstand einmal 4,57 Proc. HCl und 0,44 Proc. HJ; ein zweitel Mal auf 5,78 HCl 0,15 Proc. HJ.

Der Widerspruch in den Resultaten von Richet und Külz, dann aber auch der Wunsch, zu erfahren, wie lange und in welcher Menge Bromwasserstoffsäure im Magensaft auftreten wird, veranlassten uns, diese Versuche zu wiederholen. Wir wollen gleich hier bemerken, dass wir die von Külz erhaltenen Resultate bestätigt und erweitert haben. Gerade aber der letztere Umstand hat unserer Arbeit eine ganz andere, anfänglich nicht beabsichtigte Richtung gegeben.

Der erste Versuch zeigte uns, dass eine vollständige Entziehung von Kochsalz und Ersatz desselben durch Bromnatrium in der Nahrung nicht zum Ziele führt. Die Hunde vertragen auf die Länge das nicht. Der werthvolle Hund, der einem von uns zu der Arbeit „Ueber den Magensaft und Pepsin" diente, erkrankte dabei an Magenkatarrh, grosser Schwäche, Albuminurie und ging, wie die Section zeigte, an Pneumonie zu Grunde. Wir wiederholten den Versuch zunächst mit Bromnatrium an einem grossen starken Hunde von 33 Kilo Körpergewicht, an welchem jetzt vor 3 Jahren Prof. Pawlow Magenfistel und Oesophago-

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIII. S. 460—474 und Maly's Jahresbericht f. 1886. S. 246.

tomie gemacht hat und der seither als ständiger Lieferant für Magensaft im Laboratorium diente. Der Hund erhielt täglich durch die Magenfistel 820 g kleingehacktes Fleisch und 410 g kleingeschnittenes Weizenbrod, das speciell für den Zweck ohne Kochsalz gebacken wurde. Durch den Oesophagus erhielt er ferner mittelst Schlundsonde 1800 ccm Milch und 600 ccm Wasser. Kochsalz erhielt also der Hund nur so viel, als es in dem frischen Rindfleische und der nicht abgerahmten Milch enthalten war, welche Menge durchschnittlich 2,24 g Chlor pro die betragen würde.[1]) Das intelligente und sorgfältig gepflegte Thier war daran gewöhnt, den Harn in ein untergehaltenes Gefäss zu lassen.

Bei diesem Futter erhielt der Hund im Laufe von 14 Tagen 53 g Bromnatrium; anfangs 2 g täglich, dann in steigender Dose an den letzten Tagen je 6 g mit dem Fleische zusammen. Das Thier wurde Anfang der zweiten Woche schläfrig, matt, und als es nach 14 Tagen kaum stehen konnte, wurde der Versuch unterbrochen. Zum ersten Mal erhielt das Thier Bromnatrium am 22. Januar, zum letzten Mal am 6. Februar. Der Magensaft wurde jeden 2. oder 3. Tag gesammelt und darin Chlor und Brom bestimmt; ebenso von Zeit zu Zeit im Harne. Wenige Tage nach Aufhören mit der Bromnatriumfütterung erholte sich der Hund rasch und ist bis auf den heutigen Tag vollkommen gesund. Bevor wir jedoch das Ergebniss unserer Versuche mittheilen, ist es zweckmässig, die von uns zur Bestimmung von Br, resp. J neben Chlor angewendeten analytischen Methoden kurz zu beschreiben.

Um Brom, resp. Jod neben Chlor im Magensafte und Harne zu bestimmen, mussten wir auf eine, wenig Zeit erfordernde und doch genaue Methode bedacht sein. Nach mehreren Versuchen sind wir für Brombestimmung bei der von Dr. E. Berglund[2]) vorgeschlagenen und von uns etwas modificirten zu guten Resultaten gelangt. Die Methode beruht auf dem Princip, dass eine Mischung von saurem Kaliumsulfat und Kaliumpermanganat, einer Lösung von Bromid beigemischt, alles Brom freimacht, während dieselbe Mischung gar keinen Einfluss auf das Chlorid hat. Das freigemachte Brom kann leicht und vollständig vermittelst eines Luft- oder Kohlensäurestromes aus der Lösung ausgetrieben werden. Berglund fängt das entweichende Brom in Kalilauge auf, zerstört das entstandene Hypobromid mit etwas Ammoniak und fällt das Bromkalium nach dem Ansäuern mit Silber-

1) Ein Liter Milch enthält durchschnittlich 0,976 g Chlor. Im Mittel enthält das Fleisch 1,3 Proc. Asche und darin 0,06 g Chlor.

2) Zeitschr. f. analytische Chemie. Bd. XXIV. 1885. S. 184.

nitrat aus. Wir haben es zweckmässiger gefunden, das Brom in eine 10proc. Jodkaliumlösung aufzufangen und die der freigewordenen Brommenge äquivalente Menge Jods mit Natriumhyposulfit zu titriren ($2Na_2S_2O_3 + J_2 = Na_2S_4O_6 + 2NaJ$). Wir benutzten den von Berglund (l. c. S. 188) abgebildeten Apparat, nur wurde das Brom nicht durch Luft, sondern durch Kohlensäure ausgetrieben. 10 ccm des zuvor mit NaOH genau neutralisirten Magensaftes wurden in dem Kölbchen mit 15 ccm der 10proc. sauren Kaliumsulfatlösung vermischt, hierauf aus der Standflasche die erforderliche Menge der 2proc. Kaliumpermanganatlösung hinaufgetrieben und das im Kohlensäurestrome entweichende Brom in Jodkalium aufgefangen. Hinter dem Will-Varrentrapp'schen Apparate wurde noch ein Reagenzröhrchen mit Jodkaliumlösung angebracht. Die geringste Gelbfärbung der Lösung würde den Uebertritt des Broms anzeigen, was auch als Controle für die vollständige Uebertreibung des Broms beim Wechseln der Jodkaliumlösung im Kugelapparate dient.

Nach vollständiger Verjagung des Broms wurde im Kölbchenrückstand zunächst das Kaliumpermanganat durch Erwärmen mit etwas Alkohol auf dem Wasserbade zerstört, mit CO_3Ca neutralisirt, filtrirt, nachgewaschen und im Filtrate das Chlor entweder gravimetrisch oder durch Titriren mit $^1/_{10}$-Normalsilberlösung bestimmt. In einzelnen Versuchen wurde der neutralisirte Magensaft erst verascht und dann in der Asche das Brom und Chlor bestimmt. Der Unterschied in den erhaltenen Zahlen war so gering, dass beim Magensaft die Veraschung wegfallen konnte (durchschnittlich im nicht veraschten Magensafte erhielten wir 0,01 Proc. weniger Cl, resp. Br, als nach der Veraschung). Bei der Br- und Cl-Bestimmung im Harne war die Veraschung unvermeidlich. Um die Methode zu controliren, wurden Brom und Chlor einerseits nach der Berglund'schen Methode, andererseits nach dem von Fresenius (dessen quantitative Analyse S. 537 und 642) angegebenen Verfahren bestimmt. Zu dem Zwecke wurden 50—100 ccm genau abgemessenen Magensaftes mit Silbernitrat vollkommen ausgefällt, der Niederschlag abfiltrirt, getrocknet und sodann sammt Filter, in zugeschmolzenem Rohre, anfangs 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und nach Herauslassen der Gase noch 5 Stunden lang auf 200° erhitzt. Das jetzt erhaltene reine AgCl + AgBr wurde nach dem Trocknen gewogen, dann in einem Kugelrohr im Chlorstrome geschmolzen, nach dem Erkalten zurückgewogen und aus dem Gewichtsverlust der Gehalt an Cl und Br berechnet. So ergab der Magensaft vom 31. Januar titrimetrisch 0,295 Proc. HBr und 0,434 Proc. HCl.

Nach der Verdrängungsmethode im Chlorstrome wurden im gleichen Safte gefunden: 0,2840 Proc. Bromwasserstoff und 0,4211 Proc. Chlorwasserstoff.

Im Saft vom 7. Februar wurde gefunden titrimetrisch: 0,487 Proc. BrH und 0,324 Proc. HCl. Im Chlorstrome 0,4972 Proc. BrH und 0,380 Proc. ClH.

Im Saft vom 16. Februar wurde titrimetrisch gefunden: 0,237 Proc. BrH und 0,457 Proc. ClH. Im Chlorstrome: 0,2452 Proc. BrH und 0,491 Proc. ClH.

Wie man sieht, ist die Uebereinstimmung nach beiden Bestimmungsmethoden keine ganz scharfe und ist die Bestimmung aus dem Verlust im Chlorstrome wohl die genauere. Eine jede solche Bestimmung dauert aber 2 Tage und wäre also für unseren Zweck nicht anwendbar. Eine titrimetrische Chlor- und Brombestimmung nach Berglund ist in wenigen Stunden beendet, und wie der Vergleich der beiden Zahlen zeigt, giebt sie für unsere Zwecke mit der ersten Methode hinreichend übereinstimmende Zahlen.

Um das Jod neben Chlor zu bestimmen, haben wir uns der Methode von Ernest H. Cook[1]) bedient. Das Verfahren beruhte auf dem Principe, dass aus einer Lösung, welche Jod-, Brom- und Chloralkalien enthält, durch Zusatz von überschüssiger Essigsäure und Wasserstoffsuperoxyd nur Jod, nicht aber Brom oder Chlor frei wird. Zur quantitativen Bestimmung lässt man die Mischung etwa eine Stunde stehen, bis alles Jod ausgeschieden, extrahirt das Jod vollkommen mit Chloroform, hebt die Chloroformschicht sorgfältig ab, wäscht mit wenig Wasser völlig frei von Wasserstoffsuperoxyd und titrirt das Jod mit Natriumhyposulfid. In einer anderen Portion des reinen Saftes, resp. der Harnasche wurde J + Cl bestimmt und nach Abzug des gefundenen Jods aus der Differenz der Chlorgehalt berechnet. Man kann auch in der wässrigen Lösung nach Entfernung des Jods das Chlor durch Fällung mit Silbernitrat bestimmen. Zu beachten ist nur dabei, dass das käufliche Wasserstoffsuperoxyd häufig chlorhaltig ist. Es kann jedoch mit Vortheil durch das jetzt ebenfalls im Handel vorräthige Natriumsuperoxyd ersetzt werden. Das von de Haen in List bei Hannover bezogene Natriumsuperoxyd war völlig chlorfrei. Controlbestimmungen, wobei wiederum das Jod durch Schmelzen im Chlorstrome verdrängt wurde, ergaben uns in zwei Bestimmungen folgende Zahlen: Magensaft vom 10. Mai enthielt titrimetrisch 0,028 Proc. JH und 0,60 Proc. ClH.

---

1) Chem. Society. 1885. p. 471 und Ber. d. Deutschen chem. Ges. Jahrgang 1885. Referate S. 579.

Aus dem Verluste im Chlorstrome berechnet enthielt derselbe Saft 0,0252 Proc. JH und 0,5827 Proc. ClH.

Magensaft vom 16. Mai enthielt titrimetrisch 0,028 Proc. JH und 0,601 Proc. ClH. Im Chlorstrome bestimmt wurde gefunden 0,027 Proc. JH und 0,5982 Proc. ClH.

Die Bromausscheidung, wie aus weiter unten mitzutheilender Tabelle ersichtlich, dauerte bei unserem Hunde länger als 4 Monate. Wir haben daher am gleichen Hunde im Laufe des Monats Mai uns überzeugen wollen, ob bei Verabreichung von SO_4Na_2 nicht etwa freie Schwefelsäure im Magensafte auftreten werde. Der Versuch zeigte, dass danach keine Spur weder freie Schwefelsäure, noch schwefelsaures Salz im Magensaft enthalten war. Der Hund erhielt innerhalb 12 Tagen 70 g SO_4Na_2.

Zu den Versuchen mit Jodnatrium diente uns ebenfalls ein Hund mit Magenfistel und durchschnittenem Oesophagus von 24 Kilo Körpergewicht. Er bekam täglich durch die Magenfistel 1100 g kleingehacktes Fleisch und mit der Schlundsonde 1200 ccm nicht abgerahmte Milch. Auch dieser Hund war abgerichtet, den Harn in ein untergehaltenes Glas zu lassen. Obgleich er innerhalb 2 Wochen 73 g Jodnatrium erhielt und in den letzten Tagen selbst in Dosen von 8 g täglich, zeigte er im Gegensatz zu dem Bromnatriumhunde nicht die geringste Störung seines Wohlbefindens, nahm im Gegentheil während des Versuches etwas mehr als 1 Kilo an Gewicht zu und ist noch heute vollkommen gesund.

In folgenden 2 Tabellen sind die Resultate unserer Versuche zusammengestellt.

Tabelle I.

BrH und ClH im Magensaft und im Harne nach Eingabe von Bromnatrium.

Datum	Magensaft		Harn		Bemerkungen
	HBr Proc.	HCl Proc.	HBr Proc.	HCl Proc.	
19.—21./1.	—	0,527	—	—	Am 22. Jan. erhält der Hund 2 g BrNa; ebenso die folgenden Tage in aufsteigender Dosis bis zum 6. Febr., wo der Hund zum letzten Mal 4 g BrNa bekommt. Im Ganzen erhielt der Hund 53 g BrNa. Am 31. Jan. bekam der Hund kein BrNa.
24.	0,068	0,507	—	—	
26.	0,144	0,499	—	—	
28.	0,196	0,573	0,001	0,004	
31.	0,295	0,434	0,018	0,008	
2./2.	0,249	0,385	0,003	0,01	
4.	0,402	0,364	0,015	0,025	
7.	0,487	0,324	0,02	—	
14.	0,268	0,499	0,008	0,026	
16.	0,237	0,457	0,007	0,032	
19.	0,193	0,536	0,027	0,09	

Datum	Magensaft		Harn		Bemerkungen
	HBr Proc.	HCl Proc.	HBr Proc.	HCl Proc.	
24./2.	0,144	0,549	0	0,005	Vom 24. Febr. bis zum 20. März erhält der Hund mit seiner Nahrung 3 g Kochsalz täglich. Der Aschegehalt im Magensafte vom 31. Jan. war = 0,1174 Proc. Vom 19. Febr. = 0,089 Proc.
26.	0,114	0,503	0	—	
3./3.	0,074	0,499	0,002	—	
5.	0,074	0,476	0	—	
7.	0,048	0,566	0,004	—	
10.	0,048	0,524	0,002	—	
14.	0,023	0,587	0,023	—	
18.	0,026	0,524	0	0,249	
22.	0,02	0,608	0,002	—	
29.	0,015	0,642	0	0,153	
2./4.	0,019	0,617	0	—	
5.	Spuren	0,599	0	—	
8.	0,086	0,55	—	—	
13.	0,002	0,64	—	—	
16.	0,055	0,56	—	—	
20.	0	0,66	—	—	
25.	0	0,62	Spuren	—	
29.	0,018	0,58	Spuren	—	
3./5.	0	0,61	—	—	Am 5. u. 6. Mai erhält der Hund je 2 g SO_4Na_2; am 6. u. 7. je 4 g; am 8. u. 9. je 5 g; am 10. 6 g; am 11. nichts; am 12., 13. u. 14. je 7 g; am 15. u. 16. je 8 g und am 17. 7 g. Im Ganzen erhielt der Hund 72 g SO_4Na_2. — Der Magensaft giebt während der Zeit frisch oder durch Kochen enteiweisst nicht die geringste Trübung mit $BaCl_2$. Der eiweissfreie Harn enthält sehr viel Schwefelsäure und Unterschwefligesäure. Chlor war im Harne immer vorhanden.
5.	0	0,62	—	—	
6.	—	—	—	—	
7.	—	—	—	—	
8.	—	—	—	—	
9.	0	0,62	—	—	
10.	—	—	—	—	
11.	—	—	—	—	
12.	—	—	—	—	
13.	0	0,63	—	—	
14.	—	—	—	—	
15.	—	—	—	—	
16.	0	0,63	0,002	—	
17.	Spuren	0,62	—	—	
20.	0	0,61	—	—	
30.	0	0,61	—	—	

Tabelle II.

JH und ClH im Magensaft und im Harne nach Eingabe von Jodnatrium.

Datum	Menge des entnommenen Magensaftes in ccm	Säuregrad des Saftes in Proc.	ClH Proc. im Magensafte	JH Proc. im Magensafte	Harnmenge in 24 Stund. in ccm	JH Proc. im Harne	ClH Proc. im Harne	Bemerkungen
27./4.	64	0,41	0,62	—	—	—	0,29	Am 4. u. 5. Mai erhält d. Hund je 2 g JNa; am 6. u. 7. je 4 g; am 8. u. 9. je 5 g; am 10. 6 g; am 11. nichts; am 12., 13. u. 14. je 7 g; am 15., 16. u. 17. je 8 g; von da ab kein JNa mehr. Im Ganzen erhielt der Hund 73 g JNa.
3./5.	45	0,46	0,63	—	—	—	0,12	
4.	—	—	—	—	—	—	—	
5.	30	0,38	0,62	0,021	1150	0,037	0	
10.	250	0,48	0,60	0,028	1200	0,274	0,096	
12.	160	0,51	0,63	0,03	1100	0,107	—	
14.	145	0,5	0,62	0,03	720	0,47	—	
16.	140	0,5	0,601	0,028	1000	0,45	—	

Datum	Menge des entnommenen Magensaftes in ccm	Säuregrad des Saftes in Proc.	ClH Proc. im Magensafte	JH Proc. im Magensafte	Harnmenge in 24 Stund. in ccm	JH Proc. im Harne	ClH Proc. im Harne	Bemerkungen
18./5.	130	0,48	0,62	0,03	1040	0,4	—	Am 10. Mai enthielt der Harn
21.	150	0,49	0,64	0,009	1050	0,013	0,085	Spuren von Eiweiss; der Magen-
23.	200	0,49	0,60	0	1050	0,003	0,067	saft war schwach braun gefärbt
25.	50	0,5	0,64	0	1390	0	0,078	und enthielt Spuren von freiem
27.	70	0,49	0,61	0	1330	0	0,1	Jod.

Am 18. Mai enthält der Magensaft Spuren von freiem Jod. — Im Magensafte vom 10. und 16. Mai wurde der Aschegehalt bestimmt. — Im Safte vom 10. war er = 0,1535 Proc.; im Safte vom 16. = 0,108 Proc.

Die Resultate dieser Versuche waren für uns überraschend. Sie bestätigen zunächst die Angaben von Külz, welcher nach Fütterung seines Hundes mit Bromnatrium im Magensafte bedeutend mehr freie Bromwasserstoffsäure fand, als freie Jodwasserstoffsäure nach Fütterung mit Jodkalium. Die von uns erhaltenen Jodmengen sind kleiner als der Aschegehalt des Saftes, so dass man annehmen könnte, das Jod sei in den Saft als JNa aus dem Blute diffundirt. Gegen diese Annahme spricht der Versuch mit Natriumsulfat, wo trotz der grossen Menge von SO_4Na_2, die der Hund in seinem Blute enthalten musste, in dem Magensafte keine Spur von Schwefelsäure nachzuweisen war.

Worauf der negative Befund von Ch. Richet beruht, wissen wir nicht zu sagen. Aus unseren Tabellen geht hervor:

1. HCl kann in der That durch HBr im Magensafte vertreten werden und in sehr geringem Maasse auch durch HJ. Wir haben wiederholt, so im Magensaft vom 31. Januar und vom 19. Februar, ausser Brom und Chlor auch den Aschegehalt bestimmt. Der Aschegehalt betrug durchschnittlich 0,1 Proc., so dass, selbst wenn die Asche nur aus Bromnatrium bestände, der Gehalt an Brom diese Zahl mehrfach überstiege. Wie die qualitativen Proben zeigten, enthielt aber die Asche ausser den Halogenen noch Phosphorsäure und an Basen ausser Natrium und Kalium noch Calcium, Magnesium und Eisen. An einzelnen Tagen, so am 4. und 7. Februar, enthielt sogar der Saft mehr Brom als Chlor.

2) Der Säuregrad im Magensafte des Hundes, der BrNa bekam, betrug durchschnittlich mit geringen Schwankungen 0,5 Proc., auf ClH bezogen.[1]) Wenn wir an dem Tage, wo der Hund die grösste Menge

1) In unseren Tabellen ist der Gehalt an ClH und BrH etwas zu hoch angegeben, da hier das gesammte gefundene, also auch an Alkali gebundene Cl, resp. Br als ClH und BrH berechnet wurde.

BrH im Safte hatte, zu der darin vorhandenen ClH addiren, so erhalten wir einen bedeutend höheren Säuregehalt. So am 4. Februar 0,766 Proc., am 7. 0,811 Proc., am 14. 0,767 Proc. Diese Thatsache kann nur so erklärt werden, dass BrH nach dem Moleculargewichte ClH ersetzt. Das Moleculargewicht von BrH = 81 ist 2,2 mal grösser als das von ClH = 36,5. Vor Kurzem machte Grützner[1]) darauf aufmerksam, dass die pharmakodynamische Wirkung verschiedener Arzneistoffe nicht nach ihrem absoluten, sondern nach ihrem Moleculargewichte verglichen werden solle. Unsere Beobachtung bestätigt die Richtigkeit dieser Forderung.

3. Die auffallendste Erscheinung ist das differente Verhalten des Bromnatriums und des Jodnatriums im Hundekörper. Zum letzten Male erhielt der Hund Bromnatrium am 4. Februar. Die grösste Menge Brom im Magensafte fanden wir am 7., also 3 Tage später. Das Auftreten von Br im Safte und im Harne dauerte, langsam abnehmend, fast 4 Monate. Die gleichzeitige Brombestimmung im Magensafte und Harne zeigt, dass an verschiedenen Tagen Brom im Safte vorhanden ist, während er im Harne ganz fehlt. So am 24. und 26. Februar, am 5. und 18. März, am 2. April; dann ist selbst bei grossen Dosen Bromnatrium, die der Hund erhielt, die Menge der täglich im Harne ausgeschiedenen BrH eine äusserst geringe, während der Saft sehr viel BrH enthält. So enthält am 7. Februar der Magensaft in Procenten 24 mal und am 14. 33 mal mehr BrH, als der Harn. Analog verhält sich die Salzsäure, wovon zum Beispiel am 14. 19 mal mehr HCl im Safte, als im Harne enthalten ist. Diese Thatsache ist von besonderem Interesse. Kein Zweifel, dass der Körper des Hundes mit Bromnatrium überladen war. Niemand kann zweifeln, dass das Bromnatrium gleichwie das Chlornatrium zu den „harnfähigen", d. h. zu solchen Substanzen gehört, welche in den Harn übergehen. Wenn eine Substanz im Harne nicht, oder nur in geringer Menge vorhanden ist, sind wir daher nicht berechtigt, vorauszusetzen, dass sie auch im Blute nur in geringer Menge vorhanden sein könne. Wir werden auf diese Frage anlässlich der Bemerkungen von E. Pick[2]) über Carbaminsäure im Blute und im Harne in einer späteren Arbeit noch einmal zurückkommen. Ganz anders verhält sich das Jod, wovon der Hund sogar grössere Dosen ohne Störung seines Wohlbefindens erhielt. Im Magensafte erscheinen nur minimale Mengen JH. Der Gehalt an ClH wird im Safte dadurch gar nicht beeinflusst, dagegen gehen grosse Mengen von Jod in den Harn über. Das letzte

1) Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 52.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 382f.

Mal erhielt der Hund am 17. Mai 8 g JNa, am 23. ist kein Jod mehr im Safte, und am 25. auch keines mehr im Harne. Wir haben noch 2 Wochen lang sowohl den Saft, als auch den Harn öfters auf Jod und stets mit negativem Resultate geprüft. An 2 Tagen, nämlich am 10. und 18. Mai, war der Saft ganz schwach braunroth gefärbt, direct mit Chloroform geschüttelt färbte er dasselbe deutlich violett. Es war also darin ausser JH auch freies J vorhanden.

Aus unseren Versuchen geht also hervor, dass, während Jodnatrium gleichwie das schwefelsaure Natrium wie ein fremder und für den Stoffwechsel nicht weiter verwerthbarer Körper aus dem Hundeorganismus bald ausgeschieden wird, das Bromnatrium, wenigstens bei unzureichender Kochsalzzufuhr, im Organismus zurückgehalten und als Kochsalzersatz verwerthet wird. Dabei ist es auffallend, dass gerade dieses Salz, und vielleicht auch deshalb, weil es für Kochsalz vicariirend eintritt, vom Hunde viel schlechter als das Jodnatrium oder schwefelsaure Natrium vertragen wird.

Die Thatsache, dass das Bromnatrium im Körper zurückgehalten und dann zeitweilig nach einzelnen Organen, wie in unserem Fall zur Bildung der Magensäure nach der Magenschleimhaut transportirt wird, machte es wünschenswerth, die Vertheilung des Broms in den einzelnen Organen zu ermitteln. War unsere Voraussetzung, dass das Bromnatrium im Organismus das Chlornatrium vertreten kann, richtig, so war zu erwarten, dass auch in der Vertheilung des Chlors und Broms in den einzelnen Organen ein Parallelismus bestehen wird. Bevor wir aber an die Ausführung dieses Versuches schreiten konnten, mussten wir über den normalen Chlorgehalt und die Schwankungen innerhalb physiologischer Grenzen der einzelnen Organe gesunder Hunde orientirt sein. Die Durchsicht der hierauf bezüglichen Literatur zeigte uns, dass für unseren Zweck brauchbare Angaben nicht vorhanden waren. Wohl finden sich zahlreiche Asche- und auch Chlorbestimmungen des Blutes und der Organe von Menschen und verschiedener Thiere; genaue Asche- und speciell Chlorbestimmungen der einzelnen Organe von einem und demselben Individuum, die wegen des Vergleiches allein für uns brauchbar waren, konnten wir nicht auffinden. Auf unsere Bitte hat nun Herr Dr. Bereskin unternommen, diese Lücke auszufüllen, und wir erlauben uns die Zahlen seiner sehr sorgfältigen Analysen hier mitzutheilen.

Gesunde Hunde von 15—30 Kilo Körpergewicht bekamen täglich als Nahrung 800 g Fleisch und 600 ccm Milch und wurden, bevor sie getödtet wurden, mindestens 8 Tage lang bei dieser Diät gelassen. Man liess hierauf aus der herauspräparirten Arteria cruralis oder

carotis die Hunde verbluten. Das aufgefangene Blut wurde defibrinirt zur Analyse verwendet. Da die Hunde stets nüchtern getödtet wurden, so war in allen fünf untersuchten Fällen der Magen leer und nur der Dünndarm mit einer geringen Menge eines breiartigen Inhalts angefüllt. Die drüsigen Organe wurden zur Analyse ohne Kapsel und ohne Adnexa genommen (nur das Parenchym), ebenso das Gehirn und das Rückenmark frei von den Häuten; die Haut (Corium) von Haaren rasirt und möglichst frei vom Fett herauspräparirt, was natürlich nie vollständig geschehen konnte. Der Harn wurde nur auf dem Operationstische, entweder während des Anbindens des Thieres oder während der prämortalen Krämpfe gesammelt. Die Organe wurden frisch, klein zerhackt, gewogen und hierauf bei 115—120° bis zu constantem Gewichte getrocknet. Bei der Veraschung wurde das trockne Gewebe mit etwa 1/10 seines Gewichtes chlorfreiem, aus Marmor bereiteten, pulverigen Kalk überschüttet, was die Veraschung sehr erleichterte. Die Asche wurde mit heissem Wasser ausgekocht, filtrirt, nachgewaschen, das Filtrat auf das Volumen von 50—100 ccm verdunstet, mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitrat gefällt. Der grösseren Exactheit wegen wurden alle Bestimmungen nicht titrimetrisch, sondern durch Wägen ausgeführt. Die auf diese Weise an den Organen von 5 Hunden ausgeführten Analysen ergaben Herrn Dr. Bereskin folgende Zahlen:

Tabelle I.

Hund, 36,3 Kilo schwer.

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Proc.-Gehalt des Organs		Gefundene Chlormenge in g	Chlorgehalt in Proc.		Bemerkungen
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser		der frischen Subst.	der trocken Subst.	
Blut	59,97	13,0	21,67	78,33	0,1502	0,25	1,16	Alle Organe des Hundes waren normal.
Haut (Corium)	21,37	10,29	48,1	51,9	0,0359	0,167	0,35	
Lungen	19,19	4,35	22,7	77,3	0,0316	0,164	0,726	
Milz	34,09	7,78	22,8	77,2	0,0414	0,121	0,532	
Niere	45,02	10,75	23,9	76,1	0,0500	0,111	0,465	
Magenschleimhaut	39,22	8,01	20,4	79,6	0,0375	0,095	0,468	
Gehirn	55,36	11,89	21,5	78,5	0,0515	0,093	0,433	
Fett unter der Haut	23,86	17,92	75,1	24,9	0,0205	0,086	0,114	
Rückenmark	12,34	3,99	32,3	67,7	0,0055	0,044	0,137	
Muskel	34,55	8,75	25,4	74,6	0,0135	0,038	0,154	
Pankreas	43,41	13,97	32,2	67,8	0,0144	0,033	0,103	
Knochen	16,74	14,2	84,8	15,2	0,0053	0,031	0,04 (0,037)	
Knochenmark	20,22	18,09	89,4	10,6	0,0038	0,018	0,021	
Leber	54,35	16,24	29,8	70,2	0,0077	0,014	0,047	
Harn	250 ccm	—	—	—	0,3479	0,139	—	

Tabelle II.

Hund, 24 Kilo schwer.

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Proc.-Gehalt des Organs		Gefundene Chlormenge in g	Chlorgehalt in Proc.		Gewicht des ganzen frischen Organs	Bemerkungen
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser		d. frischen Substanz	d. trocknen Substanz		
Blut	44,96	8,32	18,5	81,5	0,1055	0,235	1,269	—	Das Knochenmark u. das Unterhautfettgewebe waren fast blutfrei. Die Lungen blutarm. Die Organe makroskopisch normal. Erhaltene Blutmenge = 1500 ccm.
Haut (Corium)	22,71	6,68	29,4	70,6	0,0336	0,148	0,567	—	
Lungen	21,32	4,19	19,6	80,4	0,0314	0,147	0,749	189	
Milz	38,68	8,99	23,2	76,8	0,0487	0,125	0,541	42	
Niere	36,20	7,87	21,7	78,3	0,0396	0,109	0,503	123	
Magenschleimhaut	33,56	6,75	20,1	79,9	0,0293	0,087	0,434	—	
Gehirn	46,14	9,33	20,2	79,8	0,0344	0,075	0,367	96	
Fett unter der Haut	36,94	27,53	74,5	25,5	0,0284	0,076	0,103	—	
Rückenmark	18,00	5,31	24,5	70,5	0,0084	0,046	0,158	33	
Knochen (compact)	18,57	16,28	87,6	12,4	0,0069	0,037	0,042	—	
Pankreas	27,63	7,72	28,6	71,4	0,0102	0,036	0,132	57	
Fett um die Nieren	38,49	32,28	83,8	16,2	0,0125	0,032	0,038	—	
Muskel	33,07	7,60	22,9	77,1	0,0091	0,027	0,119	—	
Leber	44,25	13,68	30,9	69,1	0,0108	0,024	0,078	600	
Knochenmark	17,88	17,05	95,3	4,7	0,0029	0,017	0,018	—	
Galle	19,66	4,26	21,6	78,4	0,0009	0,004	0,021	—	

Tabelle III.

Hund, 20,47 Kilo schwer.

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Proc.-Gehalt des Organs		Gefundene Chlormenge in g	Chlorgehalt in Proc.		Gewicht des ganzen frischen Organs	Bemerkungen
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser		d. frischen Substanz	d. trocknen Substanz		
Blut	45,02	9,47	21,0	79,0	0,1241	0,275	1,310	—	Die Lungen sind bedeutend blutreicher, als wie im 2. Versuch. Das Nierenfett u. das Fett unter d. Haut sind durch Blut gefärbt. Das Knochenmark ist sehr blutreich. Erhaltene Blutmenge = 1400 ccm.
Lunge	16,80	3,69	21,9	78,1	0,0259	0,154	0,701	195	
Niere	25,87	5,96	23,0	77,0	0,0358	0,138	0,600	112	
Haut	15,66	6,70	42,7	57,3	0,0210	0,134	0,313	—	
Gehirn	39,44	7,79	19,7	80,3	0,0482	0,122	0,618	90	
Milz	27,40	5,83	21,2	78,8	0,0275	0,100	0,471	46	
Magenschleimhaut	26,47	5,52	20,8	79,2	0,0254	0,096	0,460	—	
Panniculus adipos.	27,07	18,04	66,6	33,4	0,0219	0,081	0,121	—	
Darmschleimhaut	15,03	3,01	20,0	80,0	0,0089	0,059	0,295	—	
Knochenmark	7,75	5,79	74,7	25,3	0,0039	0,050	0,067	—	
Pankreas	34,26	9,43	27,5	72,5	0,0154	0,044	0,163	55	
Rückenmark	13,90	4,18	30,0	70,0	0,0055	0,039	0,131	30	
Knochen	18,60	15,85	85,2	14,8	0,0057	0,031	0,035	—	
Muskel	20,44	4,90	23,9	76,1	0,0058	0,028	0,118	—	
Leber	38,42	11,74	30,5	69,5	0,0102	0,026	0,087	590	
Nierenfett	21,57	14,79	68,5	31,5	0,0051	0,023	0,034	—	
Galle	14,14	2,68	18,9	81,1	0,0024	0,016	0,089	—	
Harn	100 ccm	—	—	—	0,1299	0,129	—	—	

Tabelle IV.

Hund, 12,28 Kilo schwer.

les Organs	Gewicht der Substanz		Proc.-Gehalt des Organs		Gefundene Chlor-menge in g	Chlorgehalt in Proc.		Gewicht des ganzen frischen Organs	Bemerkungen
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser		d. frischen Substanz	d. trocknen Substanz		
. . . .	16,62	3,38	20,3	79,7	0,0470	0,283	1,390	—	Das Fett um die Nieren zeigt erhebliche Blutfüllung, ebenso die Lunge; auch das Knochenmark ist blutreich. Erhaltene Blutmenge = 750 ccm.
. . . .	9,58	4,34	45,3	54,7	0,0138	0,144	0,317	—	
. . . .	20,48	4,41	21,5	78,5	0,0277	0,135	0,628	109	
. . . .	22,06	5,35	24,2	75,8	0,0301	0,132	0,562	53	
. . . .	23,00	5,01	21,8	78,2	0,0233	0,101	0,465	32	
. . . .	28,09	5,76	20,5	79,5	0,0283	0,101	0,491	82	
ıleimhaut . .	20,35	4,20	20,6	79,4	0,0185	0,091	0,440	—	
us adipos. .	26,46	20,82	78,6	21,4	0,0165	0,062	0,079	—	
. . . .	25,42	7,00	27,5	72,5	0,0147	0,057	0,210	40	
mark	9,23	6,41	69,4	30,6	0,0049	0,053	0,076	—	
ark	11,34	3,21	28,3	71,7	0,0050	0,044	0,155	20	
ip. renal. . .	26,31	22,11	84,0	16,0	0,0112	0,042	0,050	—	
. . . .	32,43	7,48	23,1	76,9	0,0130	0,040	0,173	—	
eimhaut . .	31,52	5,06	16,05	83,95	0,0115	0,036	0,226	—	
. . . .	14,26	12,26	85,9	14,1	0,0047	0,033	0,038	—	
. . . .	32,18	9,77	30,3	69,7	0,0072	0,022	0,073	422	
. . . .	9,68	1,67	17,2	82,8	0,0010	0,010	0,059	—	
. . . .	30 ccm	—	—	—	0,0183	0,061	—	—	

Tabelle V.

Hund, 18,42 Kilo schwer.

es Organs	Gewicht der Substanz		Proc.-Gehalt des Organs		Gefundene Chlor-menge in g	Chlorgehalt in Proc.		Gewicht des ganzen frischen Organs	Bemerkungen
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser		d. frischen Substanz	d. trocknen Substanz		
. . . .	39,26	8,25	21,0	79,0	0,1165	0,296	1,412	—	Die Lungen enthalten zieml. viel Blut. Erhaltene Blutmenge = 1050 ccm.
. . . .	21,83	4,83	22,1	77,9	0,0333	0,152	0,688	134	
. . . .	15,51	6,51	41,9	58,1	0,0202	0,130	0,310	—	
. . . .	21,43	5,05	23,5	76,5	0,0259	0,121	0,512	87	
. . . .	29,21	6,03	20,6	79,4	0,0323	0,111	0,535	79	
leimhaut . .	20,47	4,04	19,7	80,3	0,0196	0,095	0,485	—	
. . . .	17,98	3,95	21,9	18,1	0,0159	0,088	0,402	59	
. . . .	18,77	—	—	—	0,0166	0,088	—	36	
ırk	11,64	3,61	31,0	69,0	0,0051	0,043	0,141	20	
eimhaut . .	20,75	4,34	20,9	79,1	0,0055	0,026	0,126	—	
. . . .	27,2	7,64	28,1	71,9	0,0107	0,039	0,140	481	

Zusammenstellung der 5 Tabellen über den Procentgehalt an Chlor in den frischen Organen.

Name des Organs	1.	2.	3.	4.	5.	im Mittel
Blut	0,250	0,235	0,275	0,283	0,296	0,268
Lunge	0,164	0,147	0,154	0,135	0,152	0,150
Haut	0,167	0,148	0,134	0,144	0,130	0,145
Niere	0,111	0,109	0,138	0,132	0,121	0,122
Milz	0,121	0,125	0,100	0,101	0,088	0,107
Gehirn	0,093	0,075	0,122	0,101	0,111	0,100
Pannic. adipos.	0,086	0,076	0,081	0,062	—	0,076
Magenschleimhaut	0,095	0,087	0,096	0,091	0,095	0,093
Pankreas	0,033	0,036	0,044	0,057	0,088	0,051
Rückenmark	0,044	0,046	0,039	0,044	0,043	0,043
Leber	0,014	0,024	0,026	0,022	0,039	0,025
Knochenmark	0,018	0,017	0,050	0,053	—	0,034
Muskel	0,038	0,027	0,028	0,040	—	0,033
Nierenfett	—	0,032	0,023	0,042	—	0,032
Knochen	0,031	0,037	0,031	0,033	—	0,033
Galle	—	0,004	0,016	0,010	—	0,010
Darmschleimhaut	—	—	0,059	0,036	0,026	0,040
Harn	0,139	—	0,129	0,061	—	0,109

Vergleichen wir nun die Zahlen dieser 5 Tabellen, so geht zunächst daraus die Thatsache hervor, das der relative und selbst der absolute Chlorgehalt des Blutes und der einzelnen Organe ein ziemlich constanter ist. Den höchsten Chlorgehalt hat immer das Blut, d. h. das Blutserum, da bekanntlich im Blute das Chlor fast ausschliesslich dem Serum angehört, und von hier aus wird der Bedarf der einzelnen Organe versorgt, resp. der Ueberschuss durch die Nieren nach aussen entfernt. Leider konnten wir nicht in hinreichender Menge auch die Lymphe für die Untersuchung erhalten. Das Blut enthält doppelt so viel Chlor als wie die chlorreichsten Organe, nämlich die Lunge, die Haut und die Niere. Das chlorärmste Organ ist die Leber, deren Chlorgehalt nur $^1/_{10}$ von dem des Blutes beträgt. Selbst die so chlorarmen Muskeln, die $^1/_8$ von dem Chlor des Blutes enthalten, sind daran reicher. In ihrem Chlorgehalte zeigen das Blut, die Lunge, die Niere, die Haut, die Knochen und das Rückenmark nur geringe Schwankungen. Etwas grössere Schwankungen zeigt das Gehirn, die Leber, die Milz, die Schleimhaut des Magens und des Darmes, das Fett der Nieren und der Panniculus adiposus. Die grössten Schwankungen zeigt das Knochenmark, was mit dem wechselnden Gehalt desselben an Blut und Fett zusammenhängt. Der Chlorgehalt der Magenschleimhaut ist constant grösser als der der Darmschleimhaut. Ebenso enthält das Gehirn mehr als doppelt so viel Chlor, als das Rückenmark.

Wenn nun das Bromnatrium im Thierkörper wirklich das Chlornatrium ersetzen kann, wie wir das aus der Vertretung der Salzsäure durch Bromwasserstoffsäure im Magensaft geschlossen haben, so war zu erwarten, dass auch in den Organen das Brom zu dem Chlor im einfachen Verhältnisse stehen, d. h. da, wo mehr Chlor, auch mehr Brom vorhanden sein müsse. Diese Voraussetzung haben wir experimentell bestätigt.

Eine Hündin, 19,5 Kilo schwer, deren Futter täglich aus 820 g Fleisch und 600 ccm Milch bestand, erhielt in den ersten 2 Tagen je 2 g Bromnatrium. In den 2 folgenden Tagen je 3 g; in den darauffolgenden Tagen je 4 g und schliesslich in den letzten 4 Tagen je 5 g; im Ganzen erhielt sie innerhalb 10 Tagen 38 g Bromnatrium. Schon nach 4 Tagen wird die Hündin schläfrig, in den 2 letzten Tagen ist sie so schwach, dass sie kaum aufstehen kann. Der Harn enthält etwas Eiweiss und Gallenfarbstoff. 3 Tage nach der letzten Bromnatriumgabe, als das Thier sich zu erholen begann, wurde es durch Verblutung aus der Art. cruralis getödtet. Erhaltene Blutmenge = 1010 ccm. Die inneren Organe, namentlich die Nieren, sind hyperämisch, die Nierenkapsel schwer abziehbar; die ebenfalls bluthaltigen Lungen fallen nicht zusammen. Starkes Fettpolster. Im Magen stark faulig riechende Fleischreste; aus der Blase erhalten 93 ccm Harn, der stark eiweisshaltig ist. Wie in den Versuchen von Beres-kin wurden auch hier die frisch gewogenen Organe bis zu constantem Gewichte getrocknet, hierauf in einer Platinschaale mit etwas chlorfreiem Kalke überschüttet und verascht. Die mit heissem Wasser ausgezogene Asche wurde bis zum Verschwinden der Chlorreaction im Filtrate gewaschen, das Filtrat auf ein kleines Volumen verdunstet, mit Essigsäure genau neutralisirt und in der Lösung das Chlor und Brom nach Berglund bestimmt. Die erhaltenen Zahlen sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Procentgehalt des Organs		Bromgehalt in Proc.		Chlorgehalt in Proc.	
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser	frisch	trocken	frisch	trocken
Blut	68,70	13,01	19,22	80,78	0,341	1,804	0,198	1,044
Blut	64,54	12,48	19,34	80,66	0,38	1,965	0,211	1,093
Gelenkknorpel	3,42	1,23	36,02	63,98	0,449	1,247	0,283	0,786
Niere	82,60	18,41	22,99	77,71	0,262	1,179	0,114	0,513
Lungen	37,32	8,23	22,07	77,93	0,227	1,028	0,12	0,546
Darmschleimhaut	12,87	2,18	16,93	83,07	0,146	0,866	0,15	0,89
Magenschleimhaut	28,01	4,06	14,5	85,5	0,072	0,502	0,047	0,328
Knochenmark	3,69	2,57	69,64	30,36	0,161	0,231	0,067	0,096

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Procentgehalt des Organs		Bromgehalt in Proc.		Chlorgehalt in Proc.	
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser	frisch	trocken	frisch	trocken
Haut (fetthaltig) . . .	28,7	17,82	62,9	37,91	0,126	0,203	0,08	0,129
Wirbelknochen . . .	16,92	10,69	63,18	36,82	0,09	0,143	0,064	0.102
Knochen (compact) .	23,55	13,92	42,78	57,22	0,071	0,12	0,046	0,078
Nierenfett	94,72	56,69	59.84	40,16	0,075	0,126	0,027	0.046
Harn	93 ccm	—	—	—	0,085	—	0,127	—
Galle	15,47	—	—	—	—	—	0,142	—
Haare	7,91	—	—	—	0	0	0,108	0,108

Wir haben noch an einem Hunde den Versuch wiederholt. Der Hund bekam in den ersten 3 Tagen je 3 g Bromnatrium; dann in steigenden Dosen 4 und 5 g. In den letzten 2 Tagen 7 g. Im Ganzen erhielt er 44 g in 10 Tagen. Der Hund wurde anfangs schläfrig, abgeschwächt und konnte am 10. Tage kaum auf den Beinen stehen. Drei Tage nach der letzten Bromnatriumgabe wurde der Hund durch Verblutung getödtet und in den Organen wie in dem letzten Versuche das Brom und Chlor bestimmt. Leider ist uns hier durch Verwechselung die Asche von Lungen, Blut und Knochenmark verloren gegangen. Die über die übrigen Organe erhaltenen Zahlen sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Zu bemerken wäre noch, dass die Organe, wenigstens makroskopisch, gesund waren. So waren die Nieren nicht hyperämisch, die Lungen blass, enthielten sehr wenig Blut und collabirten vollständig. Nur der Magen- und Dünndarminhalt hatten einen fauligen Geruch.

Name des Organs	Gewicht der Substanz		Procentgehalt des Organs		Bromgehalt in Proc.		Chlorgehalt in Proc.	
	frisch in g	trocken in g	fester Rückstand	Wasser	frisch	trocken	frisch	trocken
Nieren	48,92	10,52	21,05	78,5	0,206	0,957	0,198	0,923
Magenschleimhaut . .	43,9	9,72	22,14	77,86	0,156	0,705	0,118	0,536
Milz	40,30	10,32	25,61	74,39	0,095	0,371	0,094	0,369
Lymphdrüsen	7,18	2,4	33,4	66,6	0,11	0,332	0,135	0,404
Gehirn	34,70	8,72	25,13	74,87	0,078	0,314	0,092	0,368
Pankreas	22,71	6,77	29,81	70,19	0,075	0,253	0,035	0,118
Rückenmark	16,58	5,75	34,68	65,32	0,064	0,187	0,199	0,574
Leber	36,91	10,46	28,31	71,64	0,046	0,163	0,056	0,199
Muskel	27,59	7,81	28,30	71,7	0,027	0,096	0,024	0,086

Auffallend bei diesem Hunde ist der geringe Wassergehalt der Organe. Es war ein altes Thier, und auch die bei der Verblutung erhaltene Blutmenge, im Ganzen 650 ccm, war im Verhältniss zu dem Gewichte des Hundes — 23 Kilo — sehr gering. Aus den beiden Be-

stimmungen geht aber deutlich hervor, dass die Organe, welche den höchsten Chlor, auch den höchsten Bromgehalt haben. Im Gegensatz zu den normalen Hunden enthielt hier die Darmschleimhaut bedeutend mehr Chlor und auch Brom, als die Magenschleimhaut; auch die Leber ist hier reicher an Chlor und Brom als der Muskel. Sonst ist die Reihenfolge der Organe in Bezug auf den Brom- und Chlorgehalt ziemlich dieselbe, wie bei normalen Hunden.

Aus der Thatsache, dass das Brom im Organismus das Chlor vertritt, folgt nicht, dass dies zum Nutzen desselben geschieht. Wir sehen im Gegentheil, dass wahrscheinlich gerade deshalb im Thierkörper, welcher noch grössere Menge von Jodnatrium oder schwefelsaurem Natrium ohne allen Schaden verträgt, das Bromnatrium bedenkliche Störungen, wie unvollkommene Verdauung, grosse Schwäche und schliesslich bei längerem Gebrauch Nieren- und Lungenentzündung zur Folge hat. Das dem Chlornatrium näher als Jodnatrium stehende Bromnatrium wird in der Magenschleimhaut in grosser Menge zu Bromwasserstoff umgewandelt, und jedenfalls auch in allen anderen Organen übernimmt es, namentlich bei mangelhafter Chlorzufuhr, die Rolle des letzteren, was aber für die Länge dem Organismus nicht zuträglich ist. In einer im Jahre 1877 auf Veranlassung von Ch. Bouchard ausgeführten Untersuchung zeigte Charles Chauvet[1]), wie gefährlich die Verabreichung von wirksamen Arzneistoffen bei Nierenentzündungen sei und wie langsam in solchen Fällen die Ausscheidung der Arzneistoffe, wie z. B. Bromkalium, Jodkalium, Quecksilberpräparate und Salicylsäure geschieht. Die langsame Ausscheidung des Bromnatriums in unseren Versuchen geschah jedenfalls deshalb, weil der Hund bei mangelhafter Kochsalzzufuhr das Bromnatrium in den Organen zurückhielt. In den Tagen, wo der Hund noch vollkommen gesund und munter war, wie z. B. am 28. und 31. Januar (vgl. Tabelle I), enthielt der Harn nur 0,011 Proc., resp. 0,018 Proc. Br, also ganz minimale Mengen von dem verabreichten Brom.

Im Anschluss an diese Untersuchungen möchten wir noch einzelne, im Laufe derselben gemachte Beobachtungen mittheilen, die wohl verdienen verzeichnet zu werden.

Der Magensaft von Hunden enthält sehr häufig, wenn auch nicht constant, Rhodanwasserstoffsäure. Schon der frische Saft, mit wenig verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, färbt sich gelbroth bis roth. Wird solcher Magensaft mit Soda oder Ammoniak neutralisirt, auf dem Wasserbade verdunstet und der Rückstand mit wenig Alkohol

1) Du danger des médicaments actifs dans les cas des lésions rénales. Paris 1877.

extrahirt, so giebt der alkoholische Auszug alle Reactionen auf Sulfocyansäure. Durch Eisenchlorid wird die Lösung tief roth gefärbt. Schwefelsaures Kupferoxyd giebt damit eine smaragdgrüne Färbung (Reaction von Colasanti), und durch schwefligsaures Kupferoxydul entsteht in der Lösung ein weisser, amorpher, in Wasser unlöslicher Niederschlag. Auf das Vorkommen von Rhodan im menschlichen Mageninhalt hat vor Kurzem S. Kelling[1]) aufmerksam gemacht. Als Quelle des Rhodans im Magen betrachtet der Verfasser irrthümlich den verschluckten Speichel. Da der von uns untersuchte Magensaft von ösophagotomirten Hunden herrührte, so war hier die Beimischung des Speichels ausgeschlossen, und folglich ist das Rhodan ein Bestandtheil des Magensaftes. Uebrigens hat Herr Dr. Rjazantzow, der im Laboratorium von Prof. Pawlow mit Untersuchungen des reinen Fundussecretes von Hunden beschäftigt war, im Secrete resecirter und von dem übrigen Magen vollkommen getrennter Fundusblindsäcke bei wiederholten Untersuchungen darin Sulfocyansäure gefunden.

Eine andere Erscheinung bei Magenfistelhunden, namentlich wenn ihnen öfters Magensaft entzogen und kein Kochsalz zum Futter zugesetzt wurde, war die, dass der Harn solcher Hunde, nach Zusatz von Silbernitrat, nur im ersten Momente einen weisslichen Niederschlag gab, bald färbte er sich gelb, orange und schliesslich schwarz. Die schwarze Färbung tritt sofort ein, wenn der Harn mit Silbernitrat und dann noch mit Salpetersäure versetzt wird. Die genauere Untersuchung zeigte, dass die Substanz, die im Harn diese Erscheinung verursacht, unterschweflige Säure ist. Werden Harne, die in exquisiter Weise diese Reaction zeigen, auf dem Wasserbade verdunstet, dann mit Alkohol extrahirt und der alkoholische Auszug mit Aether bis zu bleibender Trübung versetzt, so scheidet sich das Natriumhyposulfit, mit etwas Harnstoff vermengt, als gelber Syrup an den Wänden des Becherglases ab. Mit diesem, nicht ganz reinen, syrupigen Producte haben wir alle Reactionen auf unterschweflige Säure anstellen können. Diese Säure war im Harne unserer, übrigens mit Fleisch und Brod reichlich gefütterter Magenfistelhunde in erheblichen Mengen vorhanden. Um uns hierüber Aufklärung zu verschaffen, haben wir im Harne einerseits den Gesammtschwefel, andererseits den Schwefel in Form von Schwefelsäure bestimmt. Der Procentgehalt des nicht oxydirten Schwefels war recht hoch, doch überstieg er nicht die für Hundeharne angegebene Maximalgrenze.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XVIII. S. 397.

So enthielt der Harn des Hundes, der später mit Bromnatrium gefüttert wurde, am 13. Januar 38,5 Proc. des Gesammtschwefels in nicht oxydirtem Zustande. Am 20. Januar 49,5 Proc. und am 21. Januar 43,6 Proc. nicht oxydirten Schwefels. Nach einer Zusammenstellung von Rudenko[1]) schwankt die Menge des nicht oxydirten Schwefels bei Hunden zwischen 19—46 Proc. Nach Brodfütterung steigt diese Menge und betrug in einem Falle von Voit und Bischoff 77,6 Proc.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXV. S. 103. 1891.

XXI.

Bemerkungen über die sogenannte Asche der Eiweisskörper.

Von

M. Nencki.

Fast allgemein ist bis jetzt die Vorstellung, dass die in den Eiweisskörpern enthaltenen Mineralbestandtheile, wie Kali, Natron, Kalk, Magnesia, welche gewöhnlich beim Veraschen „selbst der gereinigten" Eiweissstoffe zurückbleiben, nur zufällige, schwer zu entfernende Verunreinigungen des „idealen, aschefreien" Albumins sind. Dass ein solches aschefreies, also nur aus C, H, N, O und S bestehendes Eiweiss erhältlich sein wird, will ich nicht bestreiten. Das aschefreie Albumin von E. Harnack hat sich nach den Versuchen von Werigo, sowie Stohmann und Langbein als chlorhaltig erwiesen. Zwar theilt Harnack [1]) mit, dass es ihm gelungen sei, durch Dialyse daraus das Chlor bis auf Spuren zu entfernen, wobei aber auch das Eiweiss seine Eigenschaften änderte, d. h. in Wasser unlöslich wurde. Dass aber ein solches aschefreies Eiweiss im Pflanzen- oder Thierkörper existire, glaube ich nicht, und mit Interesse habe ich daher die kürzlich publicirte Aeusserung E. Harnack's [2]) gelesen, der, nachdem er sich damit einverstanden erklärt, dass in den Krystallen von Bondzyński und Zoja das Kalkphosphat an das Eiweiss chemisch gebunden sei, folgende Bemerkung hinzufügt: „Ich gelange mehr und mehr zu der Ueberzeugung, dass dies für alle sogenannten anorganischen Elemente gilt, welche nach der landläufigen Bezeichnung die ‚Asche' unserer Nährstoffe zusammensetzen." Dass die Phosphorsäure in vielen pflanzlichen Eiweissstoffen, namentlich der Leguminosen und den thierischen Nucleïnen einen wesentlichen und charakteristischen Bestandtheil des Molecüls ausmacht, wird jetzt von Niemandem bezweifelt, und vom Chlor ist dies von E. Simanowsky-

1) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. XXV. S. 204—209.
2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XIX. S. 300.

choumow kürzlich für das körnige Pepsin gezeigt worden. Ich laube im Gegentheil, dass das Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, ie Phosphorsäure und das Chlor gleich wie das Eisen im Hämolobin nicht allein einen wesentlichen Bestandtheil im Molecül der erschiedenen Eiweissstoffe ausmachen, sondern dass ihnen auch eine estimmte, functionelle Bedeutung in den lebendigen pflanzlichen der thierischen Organismen zukommt. Schon die eigenthümliche nd constante, von uns nachgewiesene Vertheilung des Chlors in den)rganen des Thierkörpers spricht dafür, und die Abgabe des Kochalzes vom Blute an die einzelnen Organe wird offenbar nach betimmten Gesetzen regulirt. Ich beabsichtige, auf gleiche Weise wie las Chlor auch die Phosphorsäure, das Calcium, Magnesium, Kalium ınd Natrium in den einzelnen Organen zu bestimmen, und hoffe durch ine solche Topographie der Mineralbestandtheile wichtige Anhaltsunkte zur Erklärung der verschiedenen Stoffwechselvorgänge in den inzelnen Organen zu erhalten. Es ist klar, dass die an Alkalien der alkalische Erden gebundenen Eiweissstoffe eine andere Aufgabe m Thierkörper zu erfüllen haben, als die Eiweissstoffe, die in ihrem Aolecül Phosphorsäure oder Chlor enthalten. Die Topographie der inzelnen Basen, wie Kali, Natron, Kalk und Magnesia, andererseits ler Mineralsäuren, namentlich der Phosphorsäure, wird uns voraus- ichtlich Aufklärung über die Vertheilung der functionellen Proteïnubstanzen und der dem Zerfall anheimfallenden Nahrungseiweissstoffe ;eben. Das Bedürfniss nach dieser Abgrenzung der Proteïnsubstanzen var schon lange vorhanden und fand seinen Ausdruck in der Voitschen Eintheilung in das Organ- und Circulationseiweiss. Ich denke, lass ausser dem organisirten Eiweiss, wie z. B. in Form einer Muselfaser, wir in den thierischen Säften und dem Zellinhalt gelöste Proteïnsubstanzen haben, wie das Hämoglobin, die Nucleïne, die Gloruline u. s. w., welche darin lange unverändert persistiren und die ch daher zum Unterschiede von dem dem Zerfall anheimfallenden Nahrungseiweiss als functionelle Proteïne bezeichne. Von hohem Interesse in dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von Leo Liebernann[1]) über die von ihm aufgefundenen Lecithalbumine, die namentich in den drüsigen Organen vorkommen. Die Lecithalbumine — Verbindungen von Lecithin mit Eiweissstoffen — sind intensiv sauer reagirende Substanzen, die beträchtliche Mengen von Basen binden. Eine alkalisch reagirende Lösung von Na_2HPO_4 fliesst sauer ab, wenn

1) Pflüger's Archiv. Bd. L. S. 25—56 u. Bd. LIV. S. 573f. — Maly's Jahresber. f. 1891. S. 240 u. 167; 1892. S. 260; 1893. S. 32 u. 239.

sie über Lecithalbumin filtrirt wird. Mit Sodalösung behandelt quillt es auf und giebt eine nicht filtrirbare, colloide Natriumverbindung. Filtrirt man über das Lecithalbumin der Nieren defibrinirtes, alkalisch reagirendes Blut, so reagirt das Filtrat sauer. Ich kann daher der Ansicht von Prof. Leo Liebermann nur beipflichten, dass den Lecithalbuminen bei der Drüsensecretion eine wichtige Rolle zukommt. Bei der Bildung der specifischen Drüsensecrete kommt die Filtration und Diffusion erst in zweiter Linie in Betracht. In erster Linie handelt es sich hier um chemische Umsetzungen. Die gleiche Magenschleimhaut, welche Kochsalz oder Bromnatrium ansammelt und daraus einerseits Alkali, andererseits ClH oder BrH abspaltet, bildet aus JNa nur Spuren von JH und lässt nach Fütterung von SO_4Na_2 keine Spur von diesem Salze hindurch, obgleich das umspülende Blut sehr reich daran ist. Hier kommen Filtration oder Diffusionsvorgänge nicht in Betracht. Es sind sicher chemische Umsetzungen durch eigenthümliche Proteïnsubstanzen der secernirenden Drüse vermittelt; denn nur so lässt sich die Selectionsfähigkeit der lebendigen Magenschleimhaut für bestimmte Salze erklären. Dasselbe gilt für die Nieren. Die Hippursäure wird erst in den Nieren gebildet, und für den Harnstoff und die Harnsäure sind nicht die Malpighi'schen Knäuel, sondern die Harnkanälchen die Absonderungsapparate; hier haben wir ebenfalls keine einfache Filtration.

Auch bei dem Transport und der Entfernung der fremden Stoffe und der Metallgifte werden zuerst chemische Verbindungen zum grossen Theil wohl mit Eiweissstoffen gebildet, welche dann auf verschiedene Weise die Ausscheidung solcher Stoffe aus dem Organismus vermitteln. Die in den thierischen Säften unlöslichen Substanzen werden vorzugsweise von den Leukocyten [1]) aufgenommen. So die Zinnoberkörnchen (Ponfick, Hoffmann und Langerhans) das, Eisen (Samojloff und Lipski), die Bacterien (Metschnikoff) und in den Darmzotten das Nahrungsfett (Zawarykin). Der Entfernung vieler Fremdstoffe, namentlich der aromatischen Reihe, geht die Paarung mit Glykocoll, Glykuronsäure oder Schwefelsäure vor-

1) Die im Blute kreisenden fremden Körnchen (Indigo) werden nach W. Siebel (Virchow's Archiv. Bd. CIV. S. 514) nicht allein von den weissen Blutkörperchen, sondern auch von den Pulpazellen der Milz und des Knochenmarks sowie von den Lebercapillaren aufgenommen und festgehalten. Annales Pasteur. 1892. p. 500. — Nach Werigo (Annales de l'Institut Pasteur. 1892. p. 500) überbringen die Leukocyten, in den nächsten 2—7 Minuten nach der Injection ins Blut, die Fremdkörper (Carminkörner, Milzbrandbacillen) zu den Endothelzellen der Lebercapillaren, wodurch (nach etwa 20 Minuten wieder verschwindende) Capillarthrombosen entstehen.

aus. Nach den Untersuchungen von Lehmann[1]) sammelt sich das Blei hauptsächlich in der Galle an, mit welcher es in den Darm entleert wird. Ein Kaninchen, das mit Bleinitrat vergiftet wurde, starb nach zwei Wochen. In der Leber, die 32 g wog, waren von dem verabreichten Blei nur 0,976 Proc. Pb enthalten, in 3 g der Galle dagegen 12,5 Proc. Pb. Selbst absolut genommen enthielt die Galle mehr Blei, als die Leber. Auch das Eisen wird nach den Untersuchungen von Samojloff und Lipski[2]) fast nur durch die Darmwand ausgeschieden, wobei, wie oben erwähnt, diese Ausscheidung durch Vermittlung von Leukocyten zu Stande kommt. Umgekehrt findet E. Ludwig[3]) nach Quecksilbervergiftungen das meiste Quecksilber in der Niere, durch welches Organ es hauptsächlich entfernt wird. Interessant ist daher die Beobachtung von Leo Liebermann[4]), dass, wenn stark verdünnte Sublimatlösung über genügende Mengen von Lecithalbumin filtrirt und das Filtrat öfters wieder aufgegossen wird, das Filtrat schliesslich weder Quecksilber noch Chlor, oder höchstens nur Spuren davon enthält. Für Quecksilber besitzt also das Lecithalbumin ein sehr bedeutendes Retentionsvermögen. Liebermann fand darin 9,3 Proc. HgO.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VI. S. 532.

2) Arbeiten des pharmakol. Instituts in Dorpat. Bd. IX. S. 1 u. 62. — Maly's Jahresber. f. 1893. S. 107 u. 109.

3) Maly's Jahresber. f. 1890. S. 77.

4) Maly's Jahresber. f. 1893. S. 24.

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

111. Ueber die Anordnung der motorischen Nervenfasern für die Flexoren und Extensoren in den Nervenstämmen des Frosches.

Von

Dr. **Manfredi Albanese,**
Assistent des Instituts.

Im Jahre 1887 veröffentlichte Bowditch[1]) unter seiner Leitung ausgeführte Untersuchungen über die Wirkung des Aethers auf die peripheren Nerven und theilte darin die interessante Beobachtung mit, dass, wenn man eine 3proc. wässrige Aetherlösung auf den Ischiadicus eines Frosches einwirken lässt, die elektrische Reizung des Nerven eine Extension des betreffenden Gliedes nicht mehr hervorruft, wohl aber eine Flexion desselben bewirkt.

Ein ähnliches Verhalten wurde beim Hunde schon von Hooper[2]) beobachtet, der bei elektrischer Reizung des Recurrens laryngeus an vollständig ätherisirten Thieren eine Erweiterung der Glottis eintreten sah, während diese Reizung an nicht oder nur unvollständig ätherisirten Thieren eine beständige Zusammenziehung derselben hervorbringt. Da nach der Durchschneidung des Nerven die Reizung seines peripheren Endes den gleichen Effect hat, so ist es klar, dass es sich nicht um eine Wirkung des Aethers auf das Centralnervensystem, sondern auf periphere Theile, Nerven oder Muskeln selbst handelt. Bowditch verdanken wir eine bestimmtere Localisation dieser Wirkung, indem er zeigte, dass der Aether den Nerv selbst beeinflusst.

Um die oben erwähnten Erscheinungen zu erklären, nimmt Bowditch an, dass die Beugungsapparate des Beines des Frosches leichter erregbar sind, als die Streckungsapparate, d. h. dass die ersteren einem schwächeren Reize nachgeben, als die letzteren. Wenn der Nerv sich unter der Wirkung des Aethers befindet, welcher seine Leitungs-

---

1) American Journ. of the Med. Sciences. April 1887.
2) N. Y. Med. Journ. July 4. 1885.

igkeit herabsetzt, so giebt es ein Stadium der Wirkung, in lchem bei einer gewissen Stärke der Reizung die Flexoren sich ıtrahiren, nicht aber die Extensoren. Lässt man jetzt einen viel rkeren Strom einwirken, so ruft derselbe von Neuem Streckung vor. Bei längerer Berührung des Nerven mit der Aetherlösung t bei Reizung auch die Flexion auf, und es tritt vollständige Lähng ein.

Bei der Wiederholung dieser Versuche erhielt ich dieselben Retate wie Bowditch. Die weitere Beobachtung aber des Ganges Erscheinungen brachte mich auf die Möglichkeit, dass es sich ht im Sinne Bowditch's um eine verschiedene Erregbarkeit der tensions- und Flexionsapparate handle, sondern vielmehr um eine sondere anatomische Anordnung der zu den Flexoren und Extenen tretenden motorischen Nervenfasern; es ist in der That höchst hrscheinlich, dass die letzteren leichter und früher vom Aether einflusst werden, nur weil sie oberflächlicher liegen, als die ersteren.

Um die äusseren Schichten der Nervenfasern von der Reizung szuschliessen, wandte ich zur Abtödtung derselben nicht den Aether , dessen Wirkung nach der Tiefe nicht begrenzt werden kann, ıdern zerstörte sie durch Aetzung mit Silbernitrat, indem ich eine wisse Strecke der Nervenstämme in eine ziemlich concentrirte Löng des Silbersalzes eintauchte und zugleich eine oberhalb des eintauchten Theils liegende Stelle des Nerven elektrisch reizte. Die rsuche wurden theils an ganzen Thieren, an denen die Ischiadici nahe wie möglich an ihrem Ursprung durchschnitten waren, theils isolirten Schenkeln und Nerv-Muskelpräparaten ausgeführt.

In dieser ersten Reihe von Untersuchungen bemerkte ich immer, ss die Reizung des Nerven sehr deutlich die Beugung des Gliedes ie beim Aether hervorruft. Der Uebergang der Beugungserscheingen zur vollständigen Lähmung ist allerdings ein rascher. Wenn r Froschschenkel auf Reizung durch Beugung zu reagiren anfängt, kann man die Reizung verstärken, ohne dass Streckung eintritt; das lied reagirt immer nur mit Beugungserscheinungen, die um so beutender sind, je stärker der reizende Strom ist; es handelt sich n einen richtigen Tetanus der Flexoren.

Diese Thatsache schliesst die Annahme einer Verminderung der regbarkeit aus. Da die Silbernitratlösung nur diejenigen Nervenemente zerstört, mit denen sie in Berührung kommt, so muss man ıch dem Beobachteten annehmen, dass diese zerstörende Wirkung ır auf die zu den Flexoren ziehenden Fasern ausgeübt wird. Das sche Fortschreiten der Aetzung in die Tiefe, so dass der Ueber-

gang von der Streckung zur Beugung und von dieser letzteren zur vollständigen Lähmung in kurzer Zeit sich vollzieht, führte mich dazu, den Versuch etwas zu modificiren.

Anstatt den Nerven in die Lösung einzutauchen, bestrich ich die Oberfläche desselben in einer Länge von circa 1 cm mit einem Silbernitratstift. Nachdem ich in solcher Weise alle die Fasern, die in der peripherischen Schicht des Nerven sich befinden, zerstört hatte, wusch ich den Nerv sorgfältig längere Zeit mit einer physiologischen Kochsalzlösung ab, um das überschüssige Silbernitrat, welches das Nervengewebe eingesaugt hatte, zu entfernen und unschädlich zu machen.

Bei sorgfältiger Durchführung des Versuches, also bei rechtzeitiger Unterbrechung der Aetzung gelingt es, einen Nerven zu erhalten, welcher, selbst durch sehr starke Ströme gereizt, nur die Beugung des betreffenden Gliedes zeigt. Bewahrt man den Nerven in einer feuchten Kammer auf, so behält derselbe Stunden lang diese Eigenschaft. Die Ausführung der Versuche bietet eine einzige Schwierigkeit, die darin besteht, dass die Silbernitratwirkung zur rechten Zeit durch das Abwaschen mit der Kochsalzlösung unterbrochen werden muss, wenn die Resultate völlig klar sein sollen, und dass diese Zeit schwer richtig zu treffen ist. Selbst wenn man sehr vorsichtig verfährt, kommt es ziemlich oft vor, dass man den richtigen Moment verpasst, und dass dann fast der ganze Nerv vom Silbernitrat zerstört wird, so dass das betreffende Glied bei den Reizungen des Nerven nicht mehr oder nur mit einer sehr schwachen Beugung reagirt.

Diese Schwierigkeit bewog mich, die Versuche unter anderen Bedingungen zu wiederholen, indem ich zur Zerstörung der oberflächlichen Nervenfasern ein einfacheres und sichereres Verfahren anwandte, welches darin bestand, dass ich den freigelegten und durchschnittenen Ischiadicus in seinem mittleren Theil mit einem glühenden Draht cauterisirte. Um das Austrocknen des Nerven zu verhindern, ist es nothwendig, denselben nach jeder Cauterisation zu befeuchten. Wenn dieses Verfahren gelungen ist, d. h. wenn nur die peripherische Schicht des Nerven zerstört worden ist, ohne Verletzung der inneren Faserschichten, so ruft die elektrische Reizung oberhalb des cauterisirten Theiles selbst bei Anwendung sehr starker Ströme nur eine sehr starke Beugung des Beines hervor. Dieses Verhalten dauert noch mehrere Stunden nach der Operation an.

Die Resultate dieser Versuche führen von selbst zu dem Schluss, dass die zwei Arten der Nervenfasern, die zu den Extensoren und Flexoren gehen, in den Stämmen in einer besonderen Anordnung sich finden, und zwar so, dass die Nerven der Extensoren in der peri-

erischen, diejenigen der Flexoren in der centralen Schicht des Ner-
nstammes verlaufen. Anders lässt sich das Aufhören der Streckungs-
scheinungen nach der Zerstörung der peripherischen Schicht des
rven durch das Silbernitrat oder die Cauterisation nicht erklären.

Was nun die durch Aether erzeugten ähnlichen, von Bowditch
schriebenen Erscheinungen betrifft, so muss man annehmen, dass
ch sie auf locale Aetzung und nicht auf eine verschiedene Reiz-
rkeit der Flexoren- und Extensorenapparate zurückzuführen sind.

Am Anfang, wenn die Aetherlösung nur die Fasern der periphe-
chen Schichten des Nerven trifft, ruft natürlich die elektrische Rei-
ng des Nerven die Beugung des Gliedes hervor, weil der Nerv von
r Lösung noch nicht ganz durchtränkt ist, und das Gift die cen-
len Fasern, die zu den Flexoren gehen, noch nicht erreicht hat.
äter, wenn auch die letzteren vom Aether angegriffen sind, reagiren
e Muskeln nicht mehr auf elektrische Reizung.

Da es sich bei der Wirkung des Aethers nicht um eine Zerstö-
ng der Fasern, sondern nur um eine Schwächung ihrer Leitungs-
higkeit handelt, so ist es erklärlich, dass bei verstärkter Reizung
e Streckungserscheinungen wieder auftreten können.

Um die oben erwähnten Thatsachen zu erweitern, habe ich auch
ersuche an Kaninchen angestellt, ohne jedoch zu einem entschei-
nden Resultat gekommen zu sein; denn nach der Cauterisirung der
erflächlichen Schichten des Ischiadicus brachte Reizung mit stär-
ren Strömen bald blos Flexion, bald Extension hervor.

XXIII.

Experimentelles und Klinisches über die Sepsinvergiftung und ihren Zusammenhang mit Bacterium Proteus (Hauser).

(Zur Bacteriologie der Fleischvergiftungen.)

Von

Dr. E. Levy,
Privatdocent.

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden auf Aufforderung von Herrn Prof. Schmiedeberg ausgeführt, der mich damit beauftragte, aus fauler Hefe denjenigen Mikroorganismus herauszuzüchten, welcher das von ihm und v. Bergmann seiner Zeit dargestellte Sepsin producirt.

Im Jahre 1868 war es v. Bergmann und Schmiedeberg[1]) gelungen, aus gefaulter Bierhefe wohl ausgebildete, nadelförmige Krystalle des schwefelsauren Sepsins zu isoliren. Sie hatten zu dem Zweck die Hefe der Diffusion unterworfen, das Diffusat mit Salzsäure versetzt und so lange Sublimatlösung hinzugefügt, bis nach einiger Zeit eine Trübung und später ein geringer flockiger Niederschlag entstand. Nach dem Filtriren wurde mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht, nochmals Sublimat zugesetzt, und zwar wiederum solange noch ein deutlicher Niederschlag sich zeigte. Der Gesammtniederschlag wurde in möglichst wenig Wasser vertheilt und durch Schwefelwasserstoff zersetzt; die vom Schwefelquecksilber abfiltrirte stark sauer reagirende Flüssigkeit durch kohlensaures Silber von der Salzsäure befreit; das überschüssige Silber aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff entfernt. Die nunmehr alkalisch reagirende Flüssigkeit wurde im Vacuum über Schwefelsäure zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Alkohol gelöst (ein Theil blieb ungelöst) und mit Schwefelsäurealkohol fractionirt gefällt. Zuletzt entstand ein farbloser oder schwach gelblich gefärbter Niederschlag, der mikro-

1) Med. Centralblatt 1868. Nr. 32; A. Schmidt, Unters. über das Sepsin Diss. Dorpat 1869; v. Bergmann, Das putride Gift und die putride Intoxication. Dorpat 1868.

skopisch sich aus ganz feinen Krystallnadeln zusammengesetzt zeigte. Nach Lösen des Niederschlages in Wasser und abermaligem Fällen durch Alkohol bildeten sich schöne nadelförmige Krystalle von Sepsin aus.

Injicirten v. Bergmann und Schmiedeberg minimale Mengen ihres Sepsins Hunden intravenös, so boten dieselben genau dieselben Symptome dar wie nach Einführung von gefaulter, filtrirter Bierhefe oder anderer Faulflüssigkeit. Gegen Ende oder kurz nach der Injection zeigten sich die Thiere unruhig, kreischten wild auf. Nach wenigen Secunden aber lagen sie ganz ruhig, wie narkotisirt, da, den Blick stier, die Pupillen ad maximum erweitert. Bald folgten Brechbewegungen, später richtiges Erbrechen und heftige blutige Diarrhöen, welche mit starkem Tenesmus verbunden waren. Die Temperatur ist dabei constant erhöht, die Sclera deutlich ikterisch verfärbt. Gingen die Thiere unter anhaltenden Diarrhöen zu Grunde, oder brachte man sie absichtlich um, so fanden sich ausnahmslos unter dem Endocard des linken Ventrikels grössere und kleinere Blutextravasate. Der wichtigste Leichenbefund aber war am Darme, es handelte sich hier um eine hämorrhagische Infiltration von einer bald grösseren, bald geringeren Intensität und Ausdehnung, je nachdem der Hund in einem früheren oder späteren Stadium der Vergiftung erlegen war. Vorzugsweise hatten dabei der Pylorustheil des Magens, der obere Abschnitt des Dünndarmes, Colon und Rectum gelitten. Die Mesenterialdrüsen waren meist stark geschwellt, die Mesenterialgefässe strotzend gefüllt. In der Milz liessen sich sehr häufig zahlreiche hämorrhagische Infarcte constatiren.

Recht charakteristisch war weiterhin die Wirkung des Sepsins, resp. der faulen Flüssigkeit auf Frösche. Eine Viertel- bis halbe Stunde nach der subcutanen Einverleibung bekamen die Thiere grosse Unruhe und deutliche Brechbewegungen. Bald folgte eine vollständige Anästhesie, und der Frosch ging schliesslich nach 1—3 Stunden durch Herzstillstand unter krampfhaften Zuckungen der Extremitäten zu Grunde. Bei der Autopsie zeigten die Därme eine auffallende Injection.

Mit der von Prof. Schmiedeberg mir zur Verfügung gestellten sehr wirksamen gefaulten Hefe, die entsetzlich stank und stark sauer reagirte, legte ich vorerst in der bekannten Weise Gelatineplatten an, um mich zu orientiren, welche Arten von Mikroorganismen in dieser Faulflüssigkeit sich vorfanden. Ich züchtete zunächst daraus eine ganze Reihe von gewöhnlichen bekannten wasserbewohnenden Bacterien, wie sie in der Regel hier in Strassburg im Brunnen- und

Wasserleitungswasser vorkommen, auf die ich hier nicht näher eingehen will.

Dann bekam ich kleine feine Stäbchen, circa 1 μ gross, die auf der Gelatineplatte zarte, durchscheinende, verästelte Colonien bildeten, in der Gelatinestichcultur vom Impfstich ausgehend trübe, graue Streifen in die Gelatine hinein sandten, so dass bald der ganze Nährboden von den wolkigen Trübungen durchsetzt war. Die Gelatine wurde nach Wochen ganz wenig verflüssigt, erweicht. In Agarstichcultur feiner, schwer sichtbarer Ueberzug, auf Kartoffeln kein Wachsthum. Diese Bacillen färbten sich leicht mit allen wässrigen Lösungen der Anilinfarbstoffe, der Gram'schen Methode waren sie leicht zugänglich. Sie sind pathogen für weisse Mäuse, welche sich für die geringsten Mengen ausserordentlich empfänglich erwiesen, weiter, allerdings in geringerem Maasse, für Kaninchen. Meerschweinchen zeigten sich refractär. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es sich hier um den Bacillus der Mäusesepticämie handelt, der von Koch[1]) (1878) aus faulendem Blut und aus faulendem Fleischinfus entdeckt und isolirt worden war, der also, wie es scheint, ein ziemlich constanter Begleiter der Fäulnissprocesse zu sein pflegt.

Der Hauptmasse nach entwickelten sich aber auf den Petri'schen Schaalen eigenthümliche verflüssigende Colonien, welche so rasch die Gelatine peptonisirten, dass bei einer Zimmertemperatur von 20° nach 36 Stunden bereits die ganze Platte zerlaufen war. Zunächst erscheinen kleine, runde, gelbliche Colonien mit dickerem Centrum. Bald wird ihr Rand unregelmässig, Ausläufer gehen von demselben aus, so dass die ganze Colonie wie mit Borsten besetzt sich darstellt. Die Umgebung der Colonie ist in diesem Stadium schon stark verflüssigt. Andere Colonien hinwiederum sind von einer Fadenzone umgeben, die theils circulär, theils in den verschiedenartigsten Umschlingungen die centrale opake Masse umgiebt. Von der Peripherie, aber auch vom Centrum der Colonie erstrecken sich Fortsätze, gerade sowohl wie korkzieherartig gewundene, in die umgebende Gelatine hinein. Diese Ausläufer schnüren sich bisweilen vom Mutterstamm ab, bilden so freie getrennt liegende Inseln, die sich unter Umständen in der Gelatine fortbewegen können. Wenn man die Bacterienhaufen, welche in der Mitte der verflüssigten Bezirke liegen, genau einstellt und fixirt, so kann man selbst bei schwacher Vergrösserung auf das Deutlichste wahrnehmen, dass dieselben lebhafte circuläre kreisförmige Bewegungen ausführen. Alle diese Be-

1) Untersuchungen über die Aetiologie d. Wundinfectionskrankheiten. Leipzig 1878. S. 40—45.

obachtungen sind an Platten angestellt worden, die mit gewöhnlicher 10 proc. Peptongelatine angefertigt waren.

Diese Colonien zeigten sich zusammengesetzt aus lebhaft sich bewegenden, kleinen Stäbchen von wechselnder Grösse, am häufigsten zu zweien, viel seltener zu längeren Verbänden angeordnet. Neben dieser Grundform sieht man in den Präparaten häufig kokkenartige Gebilde und lange, gewundene Fäden („Spirulinen"). Beim Aelterwerden der Platten und Culturen kommen Involutionsformen zur Beobachtung. Einzelne der Bacillen und der Fäden sind in ihrem Verlauf oder an einem Ende angeschwollen, bieten sphärische oder ovoide Verdickungen dar. Fertigt man sich von der Platte, bevor die Verflüssigung zu weit vorgeschritten, Klatschpräparate an, so zeigt sich, dass die Fortsätze, die Ausläufer, aus dicht zusammengelagerten Bacillen zusammengesetzt sind. Die Bacillen färben sich bequem mit Carbolfuchsin, schwerer mit den wässrigen Anilinfarbstofflösungen. Durch die Gram'sche Methode werden sie entfärbt. Mit dem Löffler'schen Beizeverfahren behandelt zeigen sie zahlreiche seitenständige Geisseln.

Die Gelatinestichcultur wird ausserordentlich rasch in toto verflüssigt. Die Bacterienmassen sinken auf den Boden des Röhrchens, oben eine trübe Zone, welche die noch beweglichen Bacillen enthält, zurücklassend. Auf Agarstichcultur bildet sich ein grauer, feuchter, dünner Ueberzug; auf der Kartoffel ein schmutziger grauer Belag. Die Bouillon wird gleichmässig getrübt. Das Temperaturoptimum war 20—25°. Sämmtliche Nährböden verbreiten einen aashaften Gestank.

Die eben geschilderten culturellen sowohl wie morphologischen Merkmale lassen gar keinen Zweifel darüber aufkommen, dass es sich hier um das von Hauser[1]) zuerst gezüchtete und beschriebene Fäulnissbacterium „Proteus" handelt. Allerdings fehlte meistens das von Hauser so genau beobachtete lebhafte Schwärmen der Ausläufer und abgeschnürten Inseln. Doch hat dies darin seinen Grund, dass Hauser mit sehr viel dünnerer, sehr viel weniger compacter 5 proc. Gelatine arbeitete. Indessen zeigten trotzdem sehr viele der Platten jene eigenthümlichen, wunderlichen Zeichnungen, denen der Bacillus seinen Namen „Bacillus figurans" verdankt. Die weitere Frage zu entscheiden, welcher der drei Hauser'schen Proteusarten unser Bacillus angehört, ist wohl überflüssig, da der Entdecker selbst zu der Ueberzeugung gekommen ist[2]), dass seine drei Formen nur

1) Ueber Fäulnissbacterien. Leipzig 1885.
2) Münchner med. Wochenschr. 1887. Nr. 26.

physiologische Modificationen einer einzigen Art darstellen.[1]) Ich kann dieser Ansicht von Hauser nur beipflichten. Die einzelnen Formen gehen vollständig in einander über, können ganz und gar in einander übergeführt werden. Es ist mir wiederholt vorgekommen, dass mein Proteus, der bisher immer die Gelatine verflüssigte, nach Monaten, auch selbst wenn man die Culturen bei 20—22° hielt, es nicht mehr that, dass also aus ihm plötzlich der nicht verflüssigende früher sogenannte Proteus Zenkeri geworden war. Die Gelatinestichculturen hatten dann folgendes Aussehen: Wachsthum längs des ganzen Impfstiches, besonders ausgeprägt ist die Oberflächenentwicklung. Das Oberflächenhäutchen reicht bis an die Wandung des Reagensglases heran und endet mit zierlichen baumförmigen Verästelungen.

Mit den Culturen des aus sepsinhaltiger fauler Bierhefe gezüchteten Proteus wurden nunmehr Thierversuche zunächst an Hunden angestellt. Je nach ihrer Grösse bekamen die Thiere 5—10 ccm einer verflüssigten Gelatinecultur intravenös injicirt. Die Injectionen wurden unter allen Cautelen ausgeführt an der Vena femoralis oder zweckmässiger, weil viel einfacher, an einer Bauchhautvene resp. Ohrvene. Der Erfolg war ein ganz überraschender. Die Hunde zeigten bis in die geringsten Details das typische Bild der oben beschriebenen Sepsinvergiftung. Zwei von ihnen gingen nach 48 Stunden zu Grunde. Der ganze Darmtractus von der Cardia bis zum After war bei ihnen der Sitz einer intensiven hämorrhagischen Infiltration. Zahlreiche Extravasate waren in die Schleimhaut eingesprengt, am zahlreichsten waren dieselben am Pylorus, in der Gegend der Ileocöcalklappe und in den Längsfalten des Colon. Die Mesenterialdrüsen waren vergrössert. Das Mesenterium selbst zeigte einzelne Extravasate, seine Gefässe strotzende Füllung. In der Nachbarschaft der Extravasate war das Netz mit den anliegenden Darmschlingen verklebt. Die Milz war etwa doppelt so gross wie normal, weich. Unter dem Endocard des linken Ventrikels zahlreiche kleinere und grössere Ekchymosen. Die bacteriologische Untersuchung des Blutes, die unter den üblichen Vorsichtsmaassregeln veranstaltet wurde, ergab ein vollständig negatives Resultat. Das Blut erwies sich — und dies ist wichtig für die Beurtheilung der Wirkung der Proteusarten — von Bacterien frei.

Weisse Mäuse sind ebenfalls empfänglich für den Proteus. Bei Einbringung geringer Mengen, z. B. einer Platinöse, einer Gelatine- oder Agarcultur unter die Haut werden die Thierchen zwar krank, sie erholen sich jedoch nach 1—2 Tagen wieder vollständig. Injicirt man 0,5 ccm einer verflüssigten Gelatinecultur, so verenden die Mäuse nach

1) Münchner med. Wochenschr. 1892. Nr. 7.

24—48 Stunden unter Diarrhöen. Darmschleimhaut stark hyperämisch, stellenweise ekchymosirt, sämmtliche Gefässe des Unterleibes stark hyperämisch. Milz um das 2—3 fache ihres Volumens vergrössert. In den Platten und Culturen, welche mit dem Safte von Milz, Leber, Nieren angelegt werden, geben massenhaft die Bacillen auf. Im Herzblut finden sich die Bacterien dagegen in den meisten Fällen nicht, nur wenn die Krankheit mehrere Tage dauerte, besonders wenn die Agone sich lange hinzog, entwickelten sich vereinzelte Culturen. Und gerade die so gewonnenen Gelatineculturen zeigten nicht selten die merkwürdige Erscheinung, dass sie den Nährboden nicht peptonisirten, nicht verflüssigten.

Kaninchen unterliegen der Proteusinfection bei jeder Art der Einverleibung der Bacterien, bei der subcutanen Einspritzung sowohl, als auch bei der intraperitonealen Einverleibung, und auch bei der intravenösen Injection. Am schnellsten tritt der Tod bei der intravenösen Injection ein, sehr häufig bereits nach wenigen Stunden. Die Thiere gehen unter Dyspnoe und heftigen Krämpfen zu Grunde. Nimmt die Injection einen chronischeren Verlauf, bleibt das Thier einige wenige Tage am Leben, dann zeigt der Darm ausgesprochene Veränderungen; dünnflüssiger Inhalt, zahlreiche Hämorrhagien der Schleimhaut, auch des Magens. Die Venen der Abdominalhöhle sind strotzend mit Blut angefüllt.

Bei längerem Aufbewahren und Weiterzüchten verlor der Proteus langsam seine thierpathogenen Eigenschaften. Um ihn jedoch wieder virulent zu machen, genügte es, 1 ccm einer verflüssigten Gelatinecultur einer weissen Maus zu injiciren, und nach erfolgtem Tode des Thieres das Bacterium aus der Milz oder aus der Leber wieder heraus zu züchten.

Aus Gelatineculturen, die ich 10 Monate lang ohne jede Vorsichtsmaassregel im Zimmer aufbewahrt hatte, konnte ich mit Leichtigkeit den Proteus wieder auf neue Nährböden übertragen.

War es nun schon in Anbetracht der beinahe constant erfolglos aus dem Herzblut der verendeten Thiere angelegten Culturen, und weiter in Anbetracht der doch immerhin grossen Bacterienmenge, deren man bedurfte, um die Thiere zu tödten, wenig wahrscheinlich, dass es sich hier um eine Infection im gewöhnlichen Sinne des Wortes, d. h. bedingt durch das Leben und das Wuchern des Proteus im fremden Organismus handle, so musste doch die Annahme, dass hier sicherlich eine Intoxication vorliege, hervorgerufen durch die Stoffwechselproducte des Proteus, noch durch das Experiment bewiesen werden. Die verflüssigten Gelatineculturen wurden mit absolutem Alkohol oder nach Roux und Yersin[1]) mit Chlorcalcium gefällt und der Niederschlag getrocknet. Dieses eiweisshaltige Pulver, welches das Sepsin mitgerissen enthält, wirkte genau so wie die Culturen mit den lebenden Bacterien. Hunde, die 1,0 g des Pulvers mit steriler Bouillon intravenös injicirt bekamen, gingen unter dem

1) Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 12 (für das Diphtheriegift).

oben genau geschilderten Symptomencomplexe der Sepsinvergiftung zu Grunde. Für Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse erwies sich das Gift ebenfalls als recht wirksam. Die weissen Mäuse starben nach subcutaner Application von ganz minimalen Mengen. Meerschweinchen und Kaninchen verendeten nach subcutaner, intraperitonealer oder intravenöser Einführung von 0,2—0,3 g. Wir wählten zur Züchtung des Proteusgiftes Gelatineculturen, weil dieselben eine viel grössere Ausbeute an toxischen Substanzen lieferten, als Bouillonculturen. Wie erwähnt, ist eine Temperatur von 20—25° den Proteusbacterien entschieden am günstigsten. Sie wachsen bei dieser Temperatur nicht nur am üppigsten, sondern sie bilden hierbei auch am meisten von dem wirksamen Stoffwechselproducte. Um viel Material zu unserer Disposition zu haben, gossen wir Gelatineplatten in grosse Krystallisirschalen; dieselben waren bei 20° nach 36 Stunden bereits vollständig verflüssigt und zu weiterer Verarbeitung geeignet.

Es scheint auch — wenigstens lassen meine Untersuchungen nicht gut eine andere Deutung zu —, dass die Giftbildung des Proteus am energischsten vor sich geht, wenn die Verflüssigung der Gelatine möglichst rasch erfolgt, und wenn der Sauerstoff möglichst ungehindert Zutritt hat — alles Bedingungen, die durch das Anfertigen von grossen Gelatineplatten (in Krystallisirschalen) viel besser erfüllt werden, als durch das Anlegen von Gelatinestichculturen.

Aus diesen Versuchen mit den Stoffwechselproducten des Proteus geht unzweifelhaft hervor, dass die beim Thierexperiment mit diesem Mikrobion hervorgerufene Krankheit eine reine Vergiftung ist. Die Vergiftungserscheinungen beherrschen das ganze Krankheitsbild, während durch lebende Organismen verursachte Symptome vollkommen fehlen.

Der Zufall wollte es nun, dass zu der Zeit, wo ich mit der experimentellen Prüfung dieser Frage beschäftigt war, einzelne Fälle von Proteusinfection beim Menschen zu meiner Beobachtung kamen. Ich war von der Obermedicinalbehörde in Elsass-Lothringen beauftragt, die choleraverdächtigen Erkrankungen von Strassburg und Umgegend zu untersuchen. Ende August 1893 wurde mir mitgetheilt, dass in einer hiesigen Restauration ein 67 J. alter Mann an schwerem foudroyanten Brechdurchfall erkrankt sei. Als ich den Mann sah, machte derselbe einen schwerkranken Eindruck. Der Puls war kaum zu fühlen, fadenförmig, 140; Temperatur etwas erhöht, erreichte jedoch nicht 39. Es bestand heftige Dyspnoe. Der Leib zeigte sich sehr stark meteoristisch aufgetrieben. Der Patient klagte über Wadenkrämpfe. Die Pupillen mittelweit, reagirten prompt. Keine Schluckbeschwerden. Erbrechen und Durchfall stellten sich ausserordentlich

häufig, beinahe jede Viertelstunde ein. Die erbrochenen Massen und der Stuhl waren stark blutig, letzterer ganz dünnflüssig, mit zahlreichen Schleimflocken untermischt. Trotzdem die klinischen Symptome mit absoluter Sicherheit gegen Cholera asiatica sprachen, schien mir doch der Zustand des Patienten ein derart bedenklicher, dass ich seine Ueberführung in die medicinische Klinik veranlasste. Er starb daselbst 3 Stunden nach seiner Ankunft, ohne dass im Krankheitsbilde sich irgend welche bemerkenswerthe Aenderung noch gezeigt hätte.

Autopsie: 19 Stunden post mortem (Dr. Aschoff). Stark ausgedehnte Todtenflecke. Todtenstarre beginnt sich in den oberen Extremitäten zu lösen. Aus dem Munde fliesst grauschwarze Flüssigkeit. Unterleib stark aufgetrieben; Fettpolster gut entwickelt. In der Bauchhöhle befinden sich gegen 200 ccm schwachröthliche Flüssigkeit. Die nach oben liegenden Dünndarmschlingen sind ziemlich stark gebläht, Serosa lebhaft geröthet, nichts von Auflagerungen, keine Spur von seifenartigem Gefühl. Bei Herausnahme des Darmes wird derselbe an einer Stelle angeschnitten, wobei sich eine mit grünlichen Flocken gemischte dünne Flüssigkeit entleert. Der Darm ist eben sehr leicht zerreisslich und zeigt beginnendes Fäulnissemphysem. Die Schleimhaut des Dickdarmes ist blass; im unteren Ileum deutliche Schwellung der Peyer'schen Plaques. Weiter aufwärts wird die Schleimhaut rosaroth, jedoch nur fleckweise, zeigt einzelne kleine Hämorrhagien. Deutliche emphysematöse Auftreibungen finden sich über die ganze Oberfläche der Darmschleimhaut zerstreut. Im Duodenum, wie auch im Magen eine sehr stark grün gefärbte, sehr dünne, wässrige Flüssigkeit. In der Magenschleimhaut vereinzelte Hämorrhagien. Im Ductus choledochus eine intensiv gelb gefärbte Galle. Die Gallenblase stellt ein wallnussgrosses Gebilde dar, dessen Inhalt, von einer gallig gefärbten, schmierigen Masse gebildet wird. Milz klein, schlaff, Pulpa grauroth, keine Follikel. An den Nieren nichts Besonderes. Leber gross, etwas brüchig. Gewebe undurchsichtig, es wechseln anämische und blutreiche Stellen ab, so dass der Schnitt bunt wird; acinöse Zeichnung sehr schwer zu erkennen. Im Herzbeutel normale Flüssigkeit. Herz sehr schlaff, es kommt viel schaumiges Blut aus beiden Ventrikeln; ausgebreitete subendocardiale Hämmorrhagien im linken Ventrikel. Musculatur sehr schlaff, deutlich braun; Ventrikel etwas gross; keine Hypertrophie der Wand. Die linke Lunge an ihrer Spitze der Brustwand adhärent, in den Bronchien dünner, glasiger Schleim; starke Blutüberfüllung der Lunge, aber nichts von Pneumonie.

Die bacteriologische Untersuchung, welche mit 3 Proben von Stuhlgang und Erbrochenem, die noch während des Lebens entleert worden waren, angestellt ward, ergab nun ein höchst interessantes Resultat. Es wurden mit einer Schleimflocke in der üblichen Weise 3 Gelatineplatten gegossen, dieselben bei 22° aufbewahrt. Ausserdem wurden ganz wie bei Cholerastuhl einzelne Peptonwasser-

röhrchen, die 1 Proc. Pepton, 1 Proc. Kochsalz enthielten, beschickt. Auf den Platten sowohl wie in den Röhrchen kam es zu einer Entwicklung einer Reincultur des Proteus. Die Colonien auf den Platten, die auf den verschiedensten Nährböden angelegten Reinculturen, zeigten genau die culturellen und morphologischen Merkmale, wie wir sie oben für den Proteus, den wir aus fauler Hefe gezüchtet hatten, eingehend geschildert. Auch im Experiment entfaltete dies Bacterium dieselben deletären Wirkungen, die Thiere gingen an hämorrhagischem Brechdurchfall, resp. hämorrhagischer Enteritis zu Grunde. Es konnte also gar kein Zweifel mehr obwalten, wir hatten es hier mit demselben Mikrobion zu thun, mit dem Bacterium Proteus Hauser. Bei der Autopsie wurde Darminhalt und Blut aus dem linken Ventrikel behufs bacteriologischer Verarbeitung entnommen. Das Blut erwies sich als steril, die Faeces lieferten wiederum eine Reincultur des Proteus.

Unterdessen war es zur Kenntniss gekommen, dass noch 17 Personen, die in derselben Restauration gegessen hatten, an Brechdurchfall erkrankt waren. Die Erkundigungen, welche ich bei den betreffenden Patienten einzog, ergaben, dass sie alle sammt und sonders an blutigem Erbrechen, blutigen Diarrhöen, starker Abgeschlagenheit, geringem Fieber gelitten hatten. Einzelne von ihnen lagen sehr schwer krank darnieder. Bei einem sonst sehr kräftigen jungen Mann von 36 Jahren begann die Krankheit plötzlich mit profusen blutigen Durchfällen, und er brach ohnmächtig auf dem Abtritt zusammen. Von Schluckbeschwerden wollte keiner der Erkrankten etwas bemerkt haben. Doch kam es zu keinem weiteren Todesfall. Die Reconvalescenz zog sich jedoch bei Allen sehr in die Länge und dauerte 2—4 Wochen an.

Zur Aufklärung dieser von einem einzigen Gasthaus ausgehenden Epidemie von hämorrhagischem Brechdurchfall wurden nun Herr Kreisarzt Dr. Wöhrlin und ich beauftragt, die betreffenden Wirthschafts- und Küchenräume einer Untersuchung zu unterziehen. Da fiel es uns denn auf, dass der Eisschrank deutlichen Fäulnissgeruch verbreitete. Bei genauerem Zusehen zeigte es sich, dass der Boden des Schrankes mit einer schlammigen, braunen Kruste bedeckt war, die unangenehm süsslich roch. Wir entnahmen eine Probe dieses Schlammes und liessen sie behufs bacteriologischer Untersuchung in das Laboratorium bringen. Auf den damit sofort angelegten Platten gingen der Hauptmasse nach dieselben verflüssigenden Colonien des Proteus auf, wie wir sie aus der faulen Hefe und aus den Faeces des zur Obduction gelangten Falles zu beobachten Gelegenheit hatten.

Ausserdem kamen nur noch ganz unschuldige Wasserbacterien zur Entwicklung. Auch dieser Proteus, der aus dem Eisschrank stammte, bot dieselben morphologischen und thierpathogenen Merkmale wie der aus der Hefe und der aus den Faeces gezüchtete. Die Quelle der Infection war also nachgewiesen. Der betreffende Wirth pflegte, wie er selbst zugab, sein Fleisch, rohes sowohl wie gekochtes, mehrere Tage in dem Eisschrank aufzubewahren. In demselben wurde das Fleisch mit Proteus inficirt, und sein Genuss rief bei 18 Personen die beschriebene kleine Epidemie hervor.

Es mag zunächst auffällig erscheinen, dass trotz des Haltens im Eisschrank eine Entwicklung des Proteus und damit eine Fäulniss des Fleisches stattgefunden habe. Allein bereits Forster[1]) hat gezeigt, dass selbst bei 0° Fäulniss vor sich gehen kann. In Fleischbrei, der bei 0° aufbewahrt wurde, wies Forster nach etwa 16 Tagen ungefähr ebenso viel Zersetzungsproducte nach, als im gleichen Fleisch, dass 6—7 Tage in einem Keller bei 7—9° oder 2 Tage bei Zimmertemperatur gehalten worden war. Während ferner anfangs im Fleischbrei nur wenige Bacterien vorhanden waren, fanden sich später in den entnommenen Fleischproben immer mehr und mehr.

Wir verdanken überhaupt Forster unsere ersten Kenntnisse über Bacterien, die bei 0° wachsen. Er machte diese Entdeckung zunächst bei einem leuchtenden Bacterium, das er auf Seefischen und im Seewasser gefunden hatte. Dies Mikrobion blieb im schmelzenden Eis nicht nur am Leben, sondern behielt auch die Fähigkeit zu wachsen, Licht zu geben und sich zu vermehren. Die Eigenschaft einzelner Bacterien, chemische Umsetzungen bei 0° zu veranlassen, ist nun jedenfalls bei der Benutzung und Handhabung der Eisschränke wohl zu berücksichtigen. In unseren, gewöhnlich im Gebrauch sich befindenden Eisschränken herrscht in der Regel eine Temperatur von 4—7°, und wenn schon bei 0° die Fäulnissbacterien fortzukommen vermögen, so pflegen sie sich bei dieser Temperatur auf den Nährböden verhältnissmässig gut zu entwickeln. Es kommt deshalb häufig genug vor, dass Speisen, die in den Eisschrank gestellt werden, nach wenigen Tagen bereits jenen unangenehmen süsslichen Geruch bekommen, der uns auch bei der Revision der Restauration sofort aufgefallen war. Wenn man Nahrungsmittel längere Zeit hindurch conserviren will, so genügt eine Temperatur von 0° allein nicht, man muss ausserdem dafür sorgen, dass die Kühlräume an Wasserdampf arm oder vollständig davon befreit sind. Denn nur, wenn die Speisen

1) Ueber die Entwicklung von Bacterien bei niederen Temperaturen. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XII.

kalt und trocken aufbewahrt werden, halten sie sich, wie die Erfahrung schon längst gezeigt, eine geraume Zeit unverändert.

Die Symptome, welche unsere Patienten darboten, stimmten ganz und gar mit den Krankheitserscheinungen überein, die man in den Experimenten an Thieren durch das Sepsin oder durch die lebenden Proteusculturen selbst, oder mit ihren rohen Stoffwechselproducten künstlich hervorrufen kann. Es handelte sich der Hauptsache nach um eine acute hämorrhagische Magen-Darmerkrankung. Schmiedeberg und v. Bergmann haben das gleiche Krankheitsbild, wie es oben geschildert ist, durch ihr Sepsin, das sie aus fauler Hefe gewannen, hervorgerufen. Man ist also berechtigt, anzunehmen, dass die Fleischvergiftung, welche von uns beobachtet wurde, eine Intoxication durch Sepsin gewesen ist. Auch der Autopsiebefund in dem einen tödtlich verlaufenden Fall deckt sich vollständig mit dem Bilde, welches die durch Sepsin oder Proteus getödteten Thiere constant zeigten.

Wenn wir uns nunmehr zu den bacteriologisch genau untersuchten Fleischvergiftungen wenden, welche in der Literatur verzeichnet sind, so ergiebt sich, dass in diesen Fällen anscheinend nicht der Proteus der Producent des Giftes war, wie die folgende Zusammenstellung ergiebt.

1. Massenvergiftung in Frankenhausen am Kyffhäuser, beschrieben von Gärtner.[1]) Es erkrankten von 93 Personen 58, die das Fleisch eines an schleimigen Durchfällen leidenden und nothgeschlachteten Rindes genossen hatten. Von den 58 Patienten starb einer nach 36 Stunden; derselbe hatte das Fleisch in rohem Zustande verzehrt.

Gärtner untersuchte die Fleischreste des geschlachteten Rindes und die Organe des verstorbenen Arbeiters bacteriologisch. Er fand in ihnen eine Reincultur eines kurzen, virulenten Stäbchens, dem der Name Bacillus enteritidis beigelegt wurde. Diese Bacterien sind ziemlich dick, klein, bisweilen in kurzen Verbänden angeordnet, sie besitzen einen deutlichen Hof, zeigen lebhafte Beweglichkeit, welch' letztere sie 4—8 seiten- und endständigen Geisselfäden verdanken. Sie färben sich mit allen Anilinfarbstoffen, wobei die Pole der ziemlich deutlich abgerundeten Stäbchen die Farbe nicht annehmen. Der Gram'schen Methode erweisen sie sich unzugänglich. Auf den Gelatineplatten bilden sie graue, durchscheinende, grobkörnige Colonien mit scharfem durchscheinendem Rande. In der Gelatinestichcultur entsteht ein dickes grauweisses Oberflächenhäutchen, das später zusammensinkt und stark runzelt; Wachsthum längs des ganzen Stichkanals, aber auf denselben beschränkt. Die Gelatine wird nicht ver-

1) Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen am Kyffhäuser und den Erreger derselben. Correspondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen 1888.

flüssigt. Auf Agar-Agar zeigt sich ein graugelblicher Belag, ebenso auf Kartoffeln, deren Oberfläche feucht glänzend wird. Die Culturen geben keine Indolreaction. Die Milch wird nicht durch den Bacillus zum Gerinnen gebracht, sie wird jedoch peptonisirt und zeigt alkalische Reaction. Traubenzucker und Milchzucker werden durch das Bacterium unter Gasentwicklung vergohren. Die geschilderten biologischen Merkmale zeigen, dass der Bacillus enteritidis allerdings Aehnlichkeit mit dem Bacterium coli commune hat. Er darf aber unbedingt mit demselben nicht identificirt werden; dazu sind doch die Unterschiede zwischen beiden Mikroorganismen zu durchgreifende.

Der Gärtner'sche Bacillus zeigte sich bei subcutaner, intraperitonealer Einverleibung giftig für Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen. Bei der Autopsie der Thiere fand sich das Bild einer acuten Enteritis, ferner Hämorrhagien auf Pleura und Pericard.

Durch Verfüttern der Mikroorganismen konnten bei grauen und weissen Mäusen dieselben Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden. Durch Hitze sterilisirte Bouillonculturen erwiesen sich gleichfalls noch als wirksam, und ebenso gelang es, mit der Bouillon von Kuhfleisch, das mit dem Gärtner'schen Bacillus inficirt war, die Krankheit zu erzeugen.

Die Frankenhausener Epidemie ist noch weiter deswegen bemerkenswerth, weil sie zum ersten Male ein Symptom kennen lehrte, das bis dahin bei Fleischvergiftungen noch nicht beobachtet worden war, nämlich ein Abschälen der Haut, nicht nur der dünnen Epidermis von den bedeckten Körpertheilen, sondern auch der verhornten Epidermis von Händen und Füssen.

2. Ein Jahr nach der Gärtner'schen Publication hatte Karlinski[1]) Gelegenheit, einen Fall von Fleischvergiftung zu beobachten, hervorgerufen durch den Genuss von trockenem, gedörrtem Fleisch, der gleichfalls durch den Bacillus enteritidis veranlasst war. Auch hier handelt es sich im Wesentlichen um einen hämorrhagischen, fieberhaften Brechdurchfall, auch hier war eine Epidermisabschuppung am Hals und an den Extremitäten zu verzeichnen. Aus dem Erbrochenen, aus dem Stuhl, aus dem getrockneten Ziegenfleisch gewann Karlinski das Gärtner'sche Mikrobion.

3. In der Epidemie von Cotta[2]), die von Gärtner und Johne untersucht wurde, konnte wiederum ein Bacillus isolirt werden. Gärtner hält denselben für morphologisch ähnlich seinem Bacillus enteritidis, aber nicht mit demselben für vollkommen identisch, da Versuche mit gekochtem Fleisch nur negative Resultate ihm geliefert hatten. Johne dagegen will beide Mikroorganismen gleichgestellt wissen. Auf jeden Fall ist es bemerkenswerth, dass nur die 4 Personen, die das Fleisch in rohem Zustande verzehrt hatten, sich eine tödtliche Erkrankung zuzogen.

---

1) Zur Kenntniss des Bacillus enteritidis Gärtner. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. VI. Nr. 11. 1889.

2) 21. Jahresbericht des Landes-Medicinalcollegiums über das Medicinalwesen im Königreich Sachsen 1889. Leipzig 1891. S. 104.

4. In der von B. Fischer [1]) beschriebenen Epidemie von Rumfletherdeich (Itzehoe) erkrankten 19 Personen, die von dem Fleisch einer umgestandenen Kuh gegessen hatten, an mehr oder weniger heftiger Diarrhoe mit wässrigen Ausleerungen, Erbrechen, Wadenkrämpfen, leichtem Fieber. In dem Fleisch der Kuh gelang es B. Fischer Bacterien zu isoliren, welche mit dem Bacillus enteritidis sehr gut übereinstimmten. Die Bacillen riefen nicht nur eine Infection bei den Versuchsthieren hervor, sondern sie bildeten in ihren Culturen auch ein starkwirkendes Gift, das durch absoluten Alkohol aus demselben gefällt werden konnte. Als besonders bemerkenswerth giebt B. Fischer an, dass dies Gift auch durch längeres Kochen bis $1^1/_2$ Stunden von seiner Wirksamkeit nicht merklich einbüsste. Bei keinem der Erkrankten stellte sich ein Abschälen der Epidermis ein.

5. Die Epidemie von Moorseele gab van Ermengem [2]) Gelegenheit zu bacteriologischen Untersuchungen. 80 Personen, die das Fleisch von 2 kranken Kälbern in gekochtem Zustande genossen hatten, erkrankten an Erscheinungen von Cholera nostras. Bisweilen gesellten sich scorbutische Symptome hinzu; 4 starben. Aus dem Mark eines Knochens, welcher von einem der Kälber stammte, und aus der Milz und der Leber des einen der tödtlich verlaufenden Fälle züchtete van Ermengem einen Bacillus, den er für identisch mit dem Bacillus enteritidis hält. Wie jener ist dieses Mikrobion beweglich, vergährt Glykose und Lactose, wie jener bringt er die Milch nicht zur Gerinnung, bildet er kein Indol. Auch seine Stoffwechselproducte verlieren durch Erhitzen auf 100° ihre Giftigkeit nicht. Trotzdem ist Gärtner, dem van Ermengem die Bacillen von Moorseele eingesandt hatte, der Meinung, dass es sich um zwei verschiedene Mikroorganismen handle. Der Bacillus enteritidis zeige ungefärbte Pole bei der Tinction, seine Colonien wären grobkörniger, alles Eigenschaften, die den Stäbchen von van Ermengem abgingen. Ausserdem wäre in der Epidemie von Moorseele eine Abschuppung der Haut nicht beobachtet worden.

6. Kurze Zeit nach dem Bekanntwerden des Gärtner'schen Befundes in der Frankenhausener Epidemie berichteten Gaffky und Paak [3]) über ihre bacteriologischen Untersuchungen bei der Massenerkrankung infolge des Genusses von Rossfleischwaaren in Röhrsdorf und Liebenthal. Aus einer ihnen zur Disposition gestellten Wurst züchteten sie einen beweglichen, kurzen Bacillus, der auf den Gelatineplattenculturen sich in Wachsthum und Aussehen dem Typhusbacillus sehr ähnlich darstellte. Auf Kartoffeln wuchs dieser Bacillus in den ersten Tagen unsichtbar, später bildete er einen weisslich schleimigen oder graugelblichen Rasen. Er ist ausserordentlich giftig. Wurden Reinculturen dem Futter von Meerschweinchen, Mäusen, Affen beigemengt,

1) Ueber einige bemerkenswerthe Befunde bei der Untersuchung choleraverdächtigen Materials. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 24.

2) Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique 1892. p. 1025.

3) Ein Beitrag zur Frage der sogenannten Wurst- und Fleischvergiftungen. Arbeiten aus dem k. Gesundheitsamt. Bd. VI. 1890.

so erwies sich dies Verfahren in sehr zahlreichen Versuchen als vollständig ausreichend zur Erzielung der Vergiftung. Die letztere bestand in einem heftigen Durchfall, verbunden mit Tenesmus. Bei der Autopsie fand sich eine ausgedehnte, bisweilen blutige Enteritis. Bei mehreren Meerschweinchen entwickelten sich nach scheinbarer Genesung Lähmungen der hinteren Extremitäten, des Mastdarms, der Blase, gelegentlich auch Krämpfe.

Fassen wir die Resultate der bacteriologischen Untersuchung bei den angeführten Fällen von Fleischvergiftung zusammen, so fällt auf, dass die gefundenen Mikroorganismen, wenn sie auch nicht unter sich völlig identisch sind, doch sammt und sonders zu einer gemeinschaftlichen Gruppe von Bacterien gehören, nämlich zu der sogenannten Gruppe des Bacterium coli commune. Zu entscheiden, ob diese Bacterien der Coligruppe, zu denen man ja auch unbedingt den Typhusbacillus zählen muss, mit einander nahe verwandt sind, oder ob sie trotz ihrer weitgehenden Aehnlichkeit verschiedene Species darstellen, ist bei dem heutigen Stande der Wissenschaft unmöglich. Nur möchte ich bei dieser Gelegenheit daran erinnern, dass ich eine Varietät von Coli commune habe beschreiben lassen [1]), welche die Milch nicht zur Gerinnung, den Traubenzucker nicht zur Vergährung brachte. Die beiden Coliexemplare, um welche es sich hier handelte, stammten, der eine aus einer Cystitis, der andere aus einer Cholecystitis.

Dass die Bacterien der Coligruppe heftige gastro-enteritische Veränderungen und Erscheinungen hervorzurufen vermögen, darf uns nicht Wunder nehmen. Wissen wir doch aus zahlreichen Versuchen, dass sowohl bei kleineren wie bei grösseren Thieren das Bacterium coli commune selbst bei intravenöser und stomachaler Einverleibung zu Durchfällen, selbst blutigen, und weiter zu Erbrechen führen kann. Dieses Resultat, d. h. die Erzeugung einer acuten Gastroenteritis, gehört sicherlich nicht zu den specifischen Eigenschaften der Bacterien der Coligruppe. Wir vermögen ganz dieselben Erfolge im Thierexperiment zu erzielen, wenn wir statt der lebenden Bacterien ihre durch Siedehitze abgetödteten Leiber einführen. Es handelt sich also um die Wirkung derjenigen Giftsubstanzen, welche in den Zellleibern der Bacterien selbst enthalten sind. Gleiche Krankheitserscheinungen, wie die Individuen der Coligruppe, bewirken die Choleravibrionen, der Bacillus prodigiosus, der letztere allerdings erst, wenn er in erheblich grösseren Mengen injicirt wird. Von Specificität kann also, wie gesagt, gar keine Rede sein; und es ist sehr wohl möglich, dass dies

1) E. Levy u. Ury, Ueber die Schwankungen des Bacterium coli commune in morphologischer und cultureller Beziehung. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIII.

Gift vielleicht noch bei vielen Bacterienspecies vorhanden ist.[1]) Diese Anschauung, dass die Vergiftung von Stoffwechselproducten abhängt, macht es uns auch ohne Weiteres verständlich, warum bei den Fleischvergiftungen, wenigstens bei einem Theil von ihnen, die Symptome sich auch einstellen, selbst wenn das Fleisch in gekochtem Zustande oder die aus ihm bereitete Suppe genossen wird.

Diese Art von Fleischvergiftung lässt sich weiter im gewissen Sinne auch mit der Cholera nostras, hervorgerufen durch das Bacterium coli commune, in Parallele setzen. Die Beobachtungen über einheimischen Brechdurchfall, der durch dies Mikrobion veranlasst wurde, haben sich in den letzten Jahren in der Literatur ja ausserordentlich vermehrt, und es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dass Coli commune, welches in virulentem Zustande von aussen dem Organismus zugeführt wird, unter Umständen Cholera nostras zu entfachen vermag.

So habe ich im December 1892 in der hiesigen medicinischen Klinik des Herrn Prof Naunyn einen tödtlich verlaufenden Fall der letzteren Krankheit zu beobachten Gelegenheit gehabt. Die Anamnese ergab nur, dass Patient die Tage vor der Erkrankung Würste als Nahrung zu sich genommen hatte, sonst liessen sich keine weiteren Anhaltspunkte gewinnen. Aus der Darmflüssigkeit und aus dem Mageninhalt isolirte ich das Bacterium coli commune in Reincultur. Dasselbe erwies sich als ausserordentlich virulent; ausgewachsene Meerschweinchen von 5—600 g Gewicht gingen bei subcutaner oder intraperitonealer Injection von 2 bis 3 Tropfen einer 24 stündigen Bouilloncultur bereits zu Grunde. Ich habe eine derartige erhebliche Bösartigkeit des Bacterium coli in recht zahlreichen Versuchen noch niemals gesehen; sonst braucht man 20—25 Tropfen einer gleichalterigen Cultur, um Meerschweinchen zu tödten.

In der hiesigen kleinen Epidemie von Fleischvergiftung spielte, wie oben ausführlich auseinandergesetzt wurde, das Bacterium Proteus als Sepsinerzeuger die ätiologische Rolle. Der Zusammenhang zwischen Proteus und Fleischvergiftung ist in unserem Fall bacteriologisch auf das Genaueste klargelegt worden.

Die giftigen Stoffe, welche beim Faulen von organischen Substanzen sich einstellen, treten nur in einer bestimmten Periode des Fäulnissprocesses auf. Sie verschwinden später wieder, indem sie von den Mikroorganismen selbst in einfachere und ungiftigere Verbindungen zerlegt werden. Es ist deshalb nach dem Vorschlag von Jeserich und Niemann[2]) sehr angebracht, die verdächtigen Objecte, Fleisch, Wurst, zum Theil behufs chemischer Untersuchung

1) Vgl. G. Klemperer, Die specifischen Eigenschaften des Cholerabacillus. Beilage zur hygienischen Rundschau. Nr. 14. 1894.

2) Hygienische Rundschau. 1893. Nr. 18.

sofort in absoluten Alkohol legen zu lassen, in welchem das Gift lange Zeit unverändert bleibt, so dass man Thierversuche wenigstens anstellen kann.

Mittheilungen über die Giftigkeit des Proteus sind in der Literatur bisher noch ziemlich selten gemacht worden. Hauser[1]), der Entdecker des Proteus, betonte, dass derselbe bei den jauchig-phlegmonösen Eiterungen neben den gewöhnlichen bekannten Entzündungserregern mit im Spiele sei. Er fand seinen Proteus in einem Fall von jauchig-eitriger Peritonitis, weiter in einem Fall von puerperaler jauchiger Endometritis. Ferner züchtete er ihn bei einem Studenten, der sich bei Operationsübungen an der Leiche gestochen hatte, neben Streptokokken aus der jauchigen Phlegmone, die sich im Anschluss an die Verletzung entwickelt hatte. Der Proteus begünstigte in diesen Fällen durch seine Mischinfection die Entstehung der Eiterung; er verlieh der letzteren weiter ihren jauchigen Charakter. Bei dieser Gelegenheit sei auf die experimentellen Untersuchungen von Monti[2]) und Roger[3]) hingewiesen, welche zeigten, dass Streptokokken ohne Virulenz gleichwohl Eiterungen erzeugen und ihre Bösartigkeit wieder erhalten, wenn man den Versuchsthieren gleichzeitig an einer ganz beliebigen Stelle die Stoffwechselproducte des Proteus injicirt. Foà und Bonome[4]) beschrieben dann einen Fall von Enteritis, die nach einer Parotitis sich entwickelt hatte und nach ihrer Ansicht durch Infection mit Proteus vulgaris zu Stande gekommen war. Den sogenannten Proteus hominis capsulatus, welchen Bordoni-Uffreduzzi[5]) angeblich bei Hadernkrankheit getroffen hat, dürfen wir füglich übergehen. Derselbe gehört sicher nicht zur Species Proteus; er unterscheidet sich von ihm durch den Besitz einer Kapsel und weiter in dem Punkt, dass er sich nach der Gram'schen Methode darstellen lässt. H. Jäger[6]) hat in einer interessanten Arbeit den Nachweis erbracht, dass der fieberhafte Icterus (sogenannte Weil-sche Krankheit) ebenfalls durch den Proteus erzeugt wird. Der Proteus von Jäger hatte die Eigenthümlichkeit, dass er deutliche Fluorescenz darbot. Jäger glaubt, dass seine in Ulm beobachteten Fälle von Weil'scher Krankheit auf das Baden in der Donau zurückgeführt werden müssen. Die Infection dieses Flusses mit hochvirulenten Pro-

1) Hauser, l. c., und Münchner med. Wochenschr. 1892. Nr. 7.
2) Atti della R. Accademia dei Linci. Vol. II. 1889. No. 7.
3) Comptes rend. de la soc. de biologie. No. XX. 1890.
4) Archives it. de Biologie 1887. p. 219.
5) Centralbl. f. Bact. 1887. Nr. II—III.
6) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XII. 1892. S. 525.

teusbacterien war durch einen unreinen Bach erfolgt, an dessen Ufer gerade damals eine heftige Geflügelseuche herrschte. Erreger dieser Seuche war gleichfalls der Proteus fluorescens, und derselbe konnte auch in dem betreffenden Wasserlaufe nachgewiesen werden. Bemerkenswerth ist, dass in einem dieser Fälle von Weil'scher Krankheit das Essen einer verdorbenen schwarzen Wurst als ätiologisches Moment angegeben wird. Zum Schluss dieser Literaturübersicht über die pathogene Bedeutung des Proteus für den Menschen sei es mir noch gestattet, darauf hinzuweisen, dass in einer unter meiner Leitung vor Kurzem gemachten Arbeit Kleinknecht[1]) bei einer jauchigen puerperalen Parametritis den Proteus gemischt mit Staphylococcus und Bacterium coli commune getroffen hat.

Zu warmem Danke bin ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Schmiedeberg, verpflichtet für das gütige und fördernde Interesse, welches er dieser Arbeit hat zu Theil werden lassen.

1) Ueber Mischinfection beim Puerperalfieber. Diss. Strassburg 1894.

XXIV.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Ueber einige pathologische Formen des Spitzenstosses,

nebst Bemerkungen über Entstehung des gespaltenen ersten Herztones.

Von

Dr. D. Gerhardt,
Assistent der Klinik.

(Hierzu Taf. II.)

Aus den zahlreichen Untersuchungen [1]), die in den letzten Jahren über die Form des Spitzenstosses am Menschen mitgetheilt worden sind, geht das Eine mit Sicherheit hervor, dass es eine bestimmte, „normale" Form desselben nicht giebt, dass vielmehr diese Bewegung auch beim Gesunden sehr verschieden ausfällt. Bald wird die Brustwand einfach vorgewölbt, bleibt während der Herzsystole gleichmässig gehoben und sinkt dann wieder zurück; die Curve zeigt in diesem Fall die Plateauform; bald wird die Thoraxwand mehr schleudernd, erschütternd gehoben, sinkt sofort wieder beträchtlich ein, bleibt dann noch bis zum Schluss der Systole ein wenig gehoben oder wölbt sich währenddessen nochmals vor und sinkt nun erst in das ursprüngliche Niveau oder sogar unter dasselbe zurück; die Curve bildet eine steil ansteigende und ebenso steil abfallende Spitze, der eine kleinere Zacke folgt.

Diese beiden extremen Formen, Plateau und Spitze, kann man häufig schon durch Auge und Finger unterscheiden, der beste Beweis, dass es sich nicht um Fehler der Schreibapparate handelt.

Fast noch grössere Verschiedenheiten als der systolische zeigt der diastolische Theil des Cardiogramms. Die Differenzen beziehen sich hier auf die mehr oder minder tiefe Einsenkung am Beginn der Diastole, auf die Art des Anschwellens der Curve während der Pause,

---

1) Uebersicht der Literatur siehe bei Hochhaus, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI.

auf die grössere oder geringere Deutlichkeit einer präsystolischen Zacke.

Unter welchen Umständen die Curve die eine oder die andere Form annimmt, ist noch nicht bekannt. Da der Spitzenstoss im Wesentlichen als Folge der systolischen Aufrichtung des Herzens anzusehen ist, in zweiter Linie wohl von der Füllung des Organes abhängt, kann man vermuthen, dass die Schnelligkeit und Intensität dieser Aufrichtung — die wohl vornehmlich von der Energie der Muskelcontraction abhängt — und die Schnelligkeit des Blutabflusses maassgebend seien. Hiernach wäre bei kräftiger oder doch rascher Herzcontraction und geringem Widerstand in den Arterien ein schnellender, bei träger Contraction und erhöhtem Widerstand ein plateauförmiger Spitzenstoss zu erwarten. Dies scheint für eine Reihe von Fällen zu stimmen; so findet man sehr häufig bei Fiebernden, bei Reconvalescenten, bei Anämischen neben einem schnellenden Puls den kurzen, stark anschlagenden Spitzenstoss, dagegen bei Greisen mit Arteriosklerose und trägem Puls die plateauförmige Stosscurve. Und doch spricht Manches gegen eine derartige einfache Beziehung; vor Allem das Verhalten beider Bewegungen bei Aorteninsufficienz: hier erfolgt die Contraction sehr rasch und kräftig, der Blutabfluss ist, wenigstens bei der endocarditischen Aorteninsufficienz jugendlicher Individuen, erleichtert, und trotzdem zeigt das Cardiogramm — nach meinen Erfahrungen — zumeist die Plateauform, und zwar ohne wesentlichen Unterschied bei der entzündlichen und sklerotischen Form (vgl. Fig. 1 u. 2, Taf. II).

Der Versuch, für bestimmte Herzkrankheiten bestimmte Typen des Cardiogramms aufzustellen, ist gleichfalls misslungen; spätere Untersuchungen zeigten, dass auch bei den bestcharakterisirten Klappenfehlern ganz verschiedene Formen des Spitzenstosses vorkommen; so sind z. B. die beiden obigen Curven von Aorteninsufficienz (Fig. 1 u. 2) von derjenigen Form, welche Martius[1]) als für diesen Klappenfehler charakteristisch abbildet, durchaus verschieden.

Die pathologischen Formen des Spitzenstosses, über die ich im Folgenden berichten möchte, beziehen sich zum Theil auf Aenderungen des Cardiogramms, die ausserhalb der oben bezeichneten Grenzen liegen, zum Theil auf ganz abweichende Art der tastbaren Herzbewegung.

Im präsystolischen Theil des Cardiogramms findet sich häufig eine kleine Zacke, die allgemein als Wirkung der Vorhofcontraction aufgefasst wird. In der Regel tritt sie nicht mehr hervor als z. B.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1888. Bd. XIII.

in den obigen Curven 1 u. 2 (Taf. II). Bei Mitralstenose sieht man an ihrer Stelle öfter eine feine Zähnelung (sehr deutlich bei Martius); auf Fig. 3 ist dieselbe gut erkennbar; kurz hinter den 2. Zahn, der wohl schon durch die Kammercontraction bewirkt wird, fällt der Beginn der Carotiscurve. Am mittleren Herzpuls nimmt diese Zähnelung bereits einen Theil der ganzen Erhebung mit ein, erst genaueres Zusehen zeigt, dass der Beginn der Kammercontraction nicht mit dem Beginn der Herzspitzenerhebung zusammenfällt. In einem anderen Fall von Mitralstenose (Fig. 4) fällt der Anfang des Carotispulses etwa ebenso weit hinter den Anfang der Spitzenerhebung als in Fig. 3; der ansteigende Schenkel des Plateaus ist ebenso schräg geneigt als dort; von der Zähnelung ist aber nichts zu sehen; trotzdem muss der Beginn der Ventrikelcontraction (wegen des langen Abstandes zwischen Anfang des Carotispulses und des Herzstosses) jedenfalls nicht am Fusspunkt jenes ansteigenden Schenkels, sondern erst nahe dessen Spitze gesucht werden. Hier wird also der eigentliche Spitzenstoss, das ist der Moment der Vorwölbung, nicht durch die Kammer-, sondern durch die Vorhofsthätigkeit bedingt.

Im Gegensatz zu diesem Fall, wo die Vorhofzacke verwischt ist, sieht man sie andere Male auffallend stark entwickelt, und zwar merkwürdiger Weise unter ganz verschiedenen Bedingungen, bei abnorm starker und abnorm schwacher Herzcontraction. Ein bekanntes Beispiel der ersteren Art bildet der Galopprhythmus, so auf den Curven von Potain[1]) und von Kriege und Schmall[2]). Dasselbe sieht man gelegentlich bei Herzbigeminien; aber nicht in den Fällen, wo regelmässig längere Zeit hindurch P. bigeminus besteht, oder wo bei ganz unregelmässiger Schlagfolge auch u. A. Bigeminien sich finden, sondern dort, wo im Verlauf ganz regelmässiger Herzaction ab und zu ein Pulsschlag verfrüht, unmittelbar nach dem vorangehenden eintritt. Ich habe das bisher nur bei einigen Fällen von Nephritis gefunden. Man hört hier, während sonst die Herztöne rein sind, bei diesen verfrühten Systolen deutlich drei fast gleich laute Töne; die Stosscurve weist entsprechend dem accidentellen Ton eine der systolischen etwa gleich grosse Zacke auf; diese fällt, wie der Vergleich mit dem Carotispuls lehrt, vor den systolischen Anstieg, ist also mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Vorhofcontraction zurückzuführen (s. Fig. 5).

Es kann zweifelhaft erscheinen, ob es sich in solchen Fällen um verstärkte oder um geschwächte Herzarbeit handelt; die klinische Erfahrung, dass die Erscheinung bei Zuständen von Herzinsufficienz

1) Union méd. 1875—1876.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 18.

auftritt, spricht für das Letztere; andererseits entspricht diesen Contractionen des Herzens, wie die Curve veranschaulicht, eine höhere Welle in der Carotis — im Gegensatz zum gewöhnlichen Pulsus bigeminus ohne accidentellen Ton.

Solche Fälle sind offenbar nahe verwandt mit den kürzlich von Hochhaus und Quincke[1]) beschriebenen frustranen Herzcontractionen. Hier wie dort treten zwischen normalen Herzschlägen abnorm kräftige Contractionen auf; dabei hört man aber bei den frustranen Herzactionen verstärkten, paukenden 1. und abgeschwächten 2. Ton, bei dem von mir besprochenen Verhalten 3 etwa gleich laute Töne, bei jenen Fällen ist der Puls abgeschwächt, bei diesen verstärkt. Doch ist bemerkenswerth, dass Hochhaus und Quincke auf einzelnen ihrer Curven ebenfalls eine recht deutliche Vorhofzacke bei den frustranen Contractionen angeben, und dass sie ausserdem bisweilen eine Spaltung des 1. Tones hörten, allerdings nicht bei den typischen frustranen Contractionen, sondern bei Zwischenformen zwischen ihnen und normalen Herzschlägen.

Bei dauernd erhöhtem arteriellem Druck, so bei Nephritis, bei chronischer Bleivergiftung, besonders während eines Kolikanfalls, bei idiopathischer Herzhypertrophie, bei Aorteninsufficienz, aber auch bei gesteigertem Druck ohne Herzhypertrophie, hört man häufig einen dumpfen ersten Ton, der sich vorübergehend in einen gespaltenen Ton auflösen kann. Die Spaltung kann sehr deutlich werden und constant bleiben, dabei kann der erste Halbton, der zuerst nur als leiserer Vorschlag wahrgenommen wurde, die Stärke des eigentlichen systolischen Tones erreichen. In solchen Fällen fühlt man unter günstigen Umständen auch eine Verdoppelung des Spitzenstosses, und dementsprechend zeigt das Cardiogramm eine der (eventuell plateauartigen) Haupterhebung vorangehende fast gleich hohe Zacke; auch an den Curven peripherer Arterien kann diese präsystolische Zacke noch ausgeprägt sein.

Als Ursache solcher Verdoppelungen des 1. Tones an der Spitze werden in den Lehrbüchern in der Regel zwei Momente aufgeführt: ungleiche Zusammenziehung beider Ventrikel und absatzweise Contraction des ganzen Herzens oder einzelner Herztheile. Der erstere Fall kommt hauptsächlich dann in Frage, wenn die Erscheinung in deutlicher Abhängigkeit von der Athmung beständig kommt und geht, ein Verhalten, welches in den meisten Fällen von Spaltung des 1. Tones zu beobachten ist. Bei absatzweiser Contraction des ganzen Her-

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LIII. Heft 3—4.

zens wird auch der Spitenstoss, sowie die Pulswelle verdoppelt gefunden.

Die Curve 6 (Taf. II) stammt von einem Nephritiker, bei dem an Stelle des 1. Tones 2 gleich starke Töne zu hören waren; der Herzstoss war deutlich verdoppelt zu fühlen, der Puls aber nur einfach. Der Fall fügt sich demnach in keine der beiden besprochenen Gruppen ein. Der Vergleich mit der Carotiscurve lässt aber leicht erkennen, dass der Blutausfluss kurz nach Beginn der zweiten Herzspitzenerhebung beginnt (der Anfang der Carotiscurve fällt mit dem Ende des zweiten Anstiegs zusammen), dass die erste Zacke, welcher kein Arterienpuls folgt, als präsystolisch aufzufassen ist. Wenn sie trotzdem Folge einer absatzweisen Herzcontraction wäre, dann müsste der erste Theil dieser Contraction zu schwach sein, um Blut in die Aorta übertreten zu lassen; der laute Ton lässt aber auf ziemlich energische Thätigkeit schliessen. Viel wahrscheinlicher entspricht diese Zacke ebenso wie die, welche in vielen von normalen Herzen stammenden Curven dem systolischen Anstieg vorangeht, der Vorhofcontraction; dafür spricht auch, dass in der Curve keine Andeutung einer weiteren, der besprochenen Elevation vorausgehenden Zacke enthalten ist, die ihrerseits auf die Vorhofthätigkeit zurückzuführen wäre.

Aus diesen Gründen scheint mir hervorzugehen, dass Verdoppelung des 1. Tones und Verdoppelung des Spitzenstosses auch durch abnorm starke Vorhofscontraction bedingt werden kann. Das war freilich nach den bekannten Formen der verschiedenen Cardiogramme einerseits, andererseits nach den Erfahrungen über präsystolische Venentöne von vornherein wahrscheinlich, doch wird in den Lehrbüchern, soweit sie mir zugänglich sind, diese Ursache des verdoppelten Tones nicht erwähnt; nur Rosenbach, der in der Deutung der Töne im Princip von den anderen Autoren abweicht, bezieht die Spaltung des 1. Tones auf getrennte Wahrnehmung des vom Vorhof bewirkten Schallmoments.

Speciell für den Galopprhythmus haben Kriege und Schmall (a. a. O.) dieselben Angaben gemacht. Sie glauben, dass hierin gerade das Charakteristische des Galopprhythmus liege, dass die Unterscheidung zwischen ihm und dem einfach gespaltenen 1. Ton auf dieser leicht nachweisbaren verstärkten Thätigkeit des Vorhofs beruhe. Das Auftreten einer abnorm grossen Vorhofzacke im Cardiogramm bei einfacher Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Galopprhythmus haben jene Forscher nicht beobachtet und bezweifeln es.

Natürlich möchte ich die obige Erklärungsweise nicht auf alle Fälle von Herzhypertrophie mit gespaltenem 1. Ton übertragen; das

Vorkommen aller Uebergangsformen vom unreinen zum gespaltenen und verdoppelten Ton mahnt hier zur Vorsicht.

Eine besondere Rolle spielen die systolischen Einziehungen in der Herzgegend. Sie treten auf als diffuses Einsinken der ganzen vorderen Brustwand, als umschriebene Einziehung an der Stelle des Spitzenstosses und als Einziehungen, die, neben positivem Spitzenstoss, nach innen und oben von ihm stattfinden. Die erste Form gilt als Symptom schwieliger Mediastinitis, die dritte als belanglose Nebenerscheinung bei starker Herzaction, die zweite als zweifelhaftes Kennzeichen adhäsiver Pericarditis.

Als Eigenthümlichkeit der dritten Art wird angeführt, dass man bei genauer Untersuchung vor dem Zurücksinken eine leichte Vorwölbung finden könne. Die graphische Untersuchung bestätigt dieses Verhalten für die meisten Fälle und wohl für alle diejenigen, in welchen die fragliche Einsenkung nur oberflächlich ist; sehr deutlich lässt das die Figur 7 (Taf. II) erkennen; sie ist noch insofern interessant, als sie zeigt, dass nur den stärkeren Contractionen, den ersten Bigeminuspulsen, jene Einziehung entspricht; während des schwächeren zweiten Bigeminusschlages weist auch die untere Curve ein leichtes Ansteigen auf.

Dagegen fehlt bei mehreren Fällen sehr ausgeprägter und verbreiteter Einziehung innerhalb der Papillarlinie jene anfängliche Erhebung (vgl. Fig. 8 u. 9). Meist kann man in diesen Fällen am Fusspunkt des absteigenden Schenkels eine kleine positive Zacke erkennen (angedeutet im letzten Puls der Figur 8, sehr deutlich an allen Pulsen der Figur 9); sie entspricht dem Ende des aufsteigenden Schenkels in der Spitzenstosscurve, also wohl dem Beginn des Blutausflusses, und ist deshalb wahrscheinlich eine wahre Rückstosszacke.

Die Form dieser Curven wechselt und hängt wohl ebenso wie die des gewöhnlichen Cardiogramms vom Verlauf der Contraction im Herzmuskel, bezw. seinen einzelnen Theilen ab; wenigstens entspricht dem raschen Anstieg und allmählichen Abfallen der Spitzencurve in Figur 9 auch ein rasches Einsinken und viel langsameres Ansteigen der unteren Curve, während in Figur 8, wo die Herzspitze sich langsam vorwölbt und plötzlich einsinkt, die Pulsation in der Parasternallinie ebenfalls mässig geneigten abfallenden, steilen ansteigenden Schenkel zeigt.

Ein ganz ähnliches Verhalten lässt die in der Gegend der Herzspitze aufgenommene Curve eines typischen Falles von schwieliger Mediastinitis erkennen (Fig. 10); auch hier einfache Sattelbildung,

langsamer Abfall, steiler Anstieg; nur sieht man noch kurz vor dem letzteren eine kleine positive Zacke, die wohl dem Klappenchluss entspricht; wenigstens würde das gut übereinstimmen mit der Friedreich'schen Erklärung des doppelten 2. Tones (der auch hier deutlich zu hören war), wonach der erste Halbton durch den Klappenschluss, der zweite durch das Zurückschnellen der Brustwand entsteht. In einem anderen Fall, in dem die verbreitete systolische Einziehung und der diastolische Venencollaps ebenfalls deutlich waren (Fig. 11, Taf. II), hat dies Cardiogramm mehr Aehnlichkeit mit dem der Figur 9; hier ist die dem Beginn des Blutausflusses entsprechende Rückstosszacke gut erkennbar.

Somit ergiebt der Vergleich der vier letztbesprochenen Fälle, dsss die Form der Curven kein Unterscheidungsmerkmal zwischen der systolischen Einziehung bei schwieliger Mediastinitis und bei einfacher Herzhypertrophie abgiebt.

Von der letzten Art des negativen Herzstosses, der umschriebenen Einsenkung an der Spitze, konnte ich nur einen Fall untersuchen (Fig. 12). Er zeigte in der ganzen Herzgegend gut sichtbare positive Pulsation, nur an einer kleinen Stelle über der Herzspitze die Einziehung. Die Section ergab Verwachsung beider Pericardialblätter, vorn nur dicht über der Herzspitze, hinten im Bereich des linken Ventrikels, und festere Fixirung des äusseren Herzbeutelblattes nach der Wirbelsäule zu. Die verbreitete positive Pulsation steigt rasch an und fällt ganz allmählich ab; ihre Curve ist einer Arteriencurve sehr ähnlich. Die Bewegung an der Herzspitze weist erst eine deutliche positive Zacke, dann ein rasches Einsinken und nun langsames Wiederansteigen auf; dazu kommt noch eine weitere positive Zacke am Fusspunkt des absteigenden Schenkels, die wieder mit dem Ende des Anstiegs der anderen positiven Pulsation zusammenfällt. Diese auf die Herzspitze beschränkte Einziehung stimmt also in den Einzelheiten ganz überein mit der gewöhnlichen Form der verbreiteten Einziehung neben positivem Spitzenstoss, trotzdem die Ursachen beider Erscheinungen ganz verschieden sind — dort sinken die Weichtheile einfach infolge des Luftdruckes ein, weil die Basis des rechten Ventrikels bei der Herzcontraction etwas zurücktritt, hier handelt es sich um eine mechanische Behinderung der Vorwölbung. Vermuthlich rührt die dem Einsinken vorangehende kurze Erhebung davon her, dass an der betreffenden Stelle neben dem Zurückweichen des direct darunter gelegenen Herzabschnittes noch die Vorwölbung der benachbarten sich geltend macht und anfangs überwiegt; wenigstens erhält man auch in den in Figur 8 und 9 wiedergegebenen Fällen

jene Erhebung, wenn man den Fühlhebel mehr nach der Spitze zu aufsetzt. Hiernach würde das Auftreten der vorliegenden Form der Curve an der Herzspitze schliessen lassen, dass die Einsenkung nur durch den unmittelbar anliegenden Herzabschnitt, das ist die Spitze, bedingt sei; es würde das wohl ziemlich sicher zur Diagnose der auf die Spitze beschränkten Verwachsung führen.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. II.)

Fig. 1. Spitzenstosscurve. Aorteninsufficienz nach Gelenkrheumatismus, 25jähr. Mann.

Fig. 2. Spitzenstosscurve. Arteriosklerotische Aorteninsufficienz, 60jähriger Mann.

Fig. 3. Oben Spitzenstoss, unten Carotis. Mitralstenose.

Fig. 4. Oben Spitzenstoss, unten Carotis. Mitralstenose.

Fig. 5. Oben Carotis, unten Spitzenstoss. Junges Mädchen mit chronischer Nephritis.

Fig. 6. Oben Spitzenstoss-, unten Carotiscurve. 30jähriger Mann mit Schrumpfniere.

Fig. 7. Oben Spitzenstoss, unten Pulsation 2 Finger innen oben von der Spitze. Herzhypertrophie bei Arteriosklerose (P. bigeminus).

Fig. 8. Oben Spitzenstoss, unten Pulsation in der Parasternallinie, 5. Intercostalraum. Herzhypertrophie bei Arterisklerose.

Fig. 9. Oben Spitzenstoss (dicht an der vorderen Axillarlinie), unten Pulsation im 4. Intercostalraum, Mammillarlinie, Herzhypertrophie bei Arteriosklerose.

Fig. 10. Oben Spitzenstoss, unten Jugularvene. Schwielige Mediastinitis.

Fig. 11. Oben Spitzenstoss, unten Carotis. Schwielige Mediastinitis.

Fig. 12. Oben Spitzenstoss, unten Pulsation im 4. Intercostalraum, Parasternallinie. Circumscripte Verwachsung an der Herzspitze.

XXV.

Ueber die Beziehungen der Lävulinsäure zur Acetonurie.

Von

Dr. W. Weintraud.

Die Erkenntniss, dass als Quelle des Acetons und der Acetessigsäure das Eiweiss anzusehen ist, fordert dazu auf, unter dessen Spaltungsproducten die Muttersubstanz der genannten Körper zu suchen. Weniger der reichliche Umsatz von „Nahrungseiweiss", als vielmehr der Zerfall von „Organeiweiss"[1]) ist für das Auftreten der Acetonurie und Diaceturie von Bedeutung.[2]) Darin liegt vielleicht ein Hinweis, nicht so sehr die Eiweisskörper unserer Nahrung und die Substanzen, die bei ihrem physiologischen Abbau und bei der Verdauung aus ihnen entstehen, hier in Betracht zu ziehen, als gerade diejenigen Eiweisskörper, die beim Aufbau der thierischen Zelle in hervorragendem Maasse betheiligt sind, und deren Spaltungsproducte.

Unsere Kenntniss vom chemischen Aufbau der Zelle, namentlich des Zellkerns, haben A. Kossel's Untersuchungen über die Nucleine wesentlich erweitert. Dem gleichen Forscher gelang es auch, aus einer aus Thymus dargestellten Nucleinsäure durch Behandlung mit Mineralsäuren Lävulinsäure abzuspalten und in relativ reichlicher Menge zu gewinnen.[3])

Die Lävulinsäure, eine Acetylpropionsäure und somit Homologe der Acetessigsäure, mit dem Auftreten dieser und des Acetons in Zusammenhang zu bringen, war naheliegend. Ich folgte daher gern der Anregung des Herrn Prof. Kossel, einige Versuche in dieser Richtung anzustellen. Für die liebenswürdige Unterstützung, die er

1) „Nahrungseiweiss" und „Organeiweiss" im Sinne der Stoffwechselphysiologie.

2) Die von mir selbst (Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV) mitgetheilte Beobachtung einer fortgesetzten starken Acetonurie bei andauerndem Stickstoffgleichgewicht spricht keineswegs gegen die Annahme, dass das Eiweiss die Quelle des Acetons ist. Es kann ohne Zweifel ein, nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ, pathologischer Eiweisszerfall bestehen, ohne dass derselbe in der Stickstoffbilanz zum Ausdruck zu kommen braucht, indem der aus dem zerfallenden Organeiweiss stammende Stickstoff sogleich wieder zum Organaufbau Verwendung findet.

3) Sitzungsber. der Kgl. preuss. Akademie zu Berlin. VIII. 12. April 1894, und Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1894.

mir dabei stets zu Theil werden liess, sei ihm auch an dieser Stelle mein herzlicher Dank ausgesprochen.

Die Annahme, dass in pathologischen Zuständen das im Urin auftretende Aceton und die Acetessigsäure aus Lävulinsäure nach deren Abspaltung aus Zellkerneiweiss hervorgehen, hat zur Voraussetzung, dass ebenso wie unter dem Einfluss chemischer Agentien auch innerhalb des Organismus Lävulinsäure aus dem Nuclein bei dessen Zerfall entsteht, dass sie also ein intermediäres Product beim Zerfall des Zellkerneiweisses ist. Dieser Voraussetzung widerspricht die einzige Angabe, die, meines Wissens, über die physiologische Wirkung der Lävulinsäure vorliegt, die Angabe v. Jaksch's[1]), dass die Lävulinsäure für den thierischen Organismus ausserordentlich giftig sei.

v. Jaksch prüfte gelegentlich seiner umfassenden Untersuchungen über Acetonurie und Diaceturie auch die Wirkung von der Acetessigsäure verwandten Substanzen auf den thierischen Organismus. Das Ergebniss einer Versuchsreihe, bei der lävulinsaurer Kalk Kaninchen und Katzen subcutan beigebracht worden war, zwang ihn, der Lävulinsäure stark toxische Eigenschaften beizulegen. Bruchtheile von einem Gramm lävulinsauren Kalkes riefen bei den Thieren schon schwere Allgemeinerscheinungen, Coma, vorübergehende Krämpfe und Lähmungen und ganz regelmässig starke Albuminurie hervor. Ein 520 g schweres Kaninchen erlag einer Injection von 0,5 g lävulinsauren Kalkes nach wenigen Stunden, ein 1070 g schweres Thier ging nach 2,6 g in 48 Stunden zu Grunde. Bei einer Katze fand sich nach 3 Wochen nach der Verabreichung von 0,9 g lävulinsauren Kalkes als Ursache der aufgetretenen Albuminurie eine tiefgreifende Veränderung des Nierengewebes.

Wenn in der That der Lävulinsäure eine solche Giftigkeit zukam, so war die Annahme, dass sie als Zwischenproduct beim Abbau des Organeiweisses stets entstehe, kaum zulässig. Eine Wiederholung der Versuche v. Jaksch's führte indessen zu einem abweichenden Ergebnis.

Das bei unseren Versuchen verwendete Präparat entstammte der Fabrik von C. A. F. Kahlbaum, Berlin. Es war eine reine krystallisirte Lävulinsäure von fast wasserheller Farbe. Durch Zusatz von Natronlauge oder Behandlung mit kohlensaurem Kalk wurden die betreffenden Salze hergestellt. Das Natronsalz ist ausserordentlich hygroskopisch und wurde deshalb nur in Lösung angewendet. Das Kalksalz krystallisirt in Nadeln, die in Wasser sehr leicht löslich und durch mehrfaches Umkrystallisiren vollständig rein zu erhalten sind. Verabreicht wurde es, wie das Natronsalz, meist in Lösung, subcutan

1) Ueber Acetonurie und Diaceturie. 1885. S. 134.

intravenös oder per os, zuweilen auch in Substanz, eingehüllt in Gelatinekapseln.

Da die Thiere die kleinen Dosen, mit welchen zunächst begonnen worden war, gut vertrugen, so wurde alsbald zur Verabreichung grösserer Mengen übergegangen, ohne dass jemals irgend welche Vergiftungserscheinungen an den Versuchsthieren zu beobachten waren.[1]) Bei grösseren Dosen trat die Lävulinsäure nach wenigen Stunden unverändert im Urin zu Tage; oft wurden ganz bedeutende Mengen derselben unzersetzt wieder ausgeschieden. Trotzdem trat in keinem der Versuche jemals Albuminurie auf. Bei einem der Versuchshunde trat unmittelbar nach Verabreichung des ungelösten Kalksalzes oder sehr concentrirter Lösungen desselben mehrfach Erbrechen auf; durch stärkere Verdünnung der verabreichten Lösung konnte dies jedoch weiterhin vermieden werden.

Die Versuche ergaben somit die vollständige Ungiftigkeit der Lävulinsäure. Wodurch die Verschiedenheit in dem Ergebniss unserer Versuche und derjenigen v. Jaksch's veranlasst ist, lässt sich nicht übersehen.

Was nun die Beziehungen der Lävulinsäure zur Acetonurie und Diaceturie betrifft, so hatten auch in dieser Richtung unsere Versuche ein anderes Resultat als diejenigen von v. Jaksch. Dieser konnte niemals Aceton im Urin der Versuchsthiere nach Verabreichung von lävulinsaurem Kalk auffinden. Bei unseren Versuchen trat nach Verabreichung grösserer Mengen von Lävulinsäure regelmässig eine flüchtige Substanz im Urin auf, welche die Lieben'sche Jodoformreaction, die Legal'sche Nitroprussidnatriumreaction und andere sogenannte Acetonreactionen gab und wohl als Aceton angesprochen werden darf.

Die Beurtheilung wird dadurch etwas erschwert, dass die Lävulinsäure, wie schon erwähnt, zum Theil unzersetzt in den Urin übergeht und die gleichen Reactionen wie das Aceton giebt. Freilich ist sie mit Wasserdämpfen nicht flüchtig. Bei lebhafter Destillation des angesäuerten Urins werden indessen leicht kleine Mengen von Lävulinsäure mitgerissen und können im Destillate die Anwesenheit einer flüchtigen, die Acetonreactionen gebenden Substanz vortäuschen. Um diesem Irrthum vorzubeugen, destillirt man am besten das erste saure Destillat vorsichtig ein zweites Mal, nachdem man es zuvor mit Kalkwasser leicht alkalisch gemacht hat. In dieser Weise behandelt giebt normaler Urin, dem lävulinsaurer Kalk oder Natron direct zugesetzt ist, im zweiten Destillat keine Acetonreactionen,

1) Ein Kaninchen starb während einer intravenösen Injection einer 10proc. Lösung des Kalksalzes, als 17 ccm eingespritzt waren, an Thrombose des Herzens.

während der Urin unserer Versuchsthiere nach Verabreichung von Lävulinsäure bei der gleichen Behandlung ein Destillat lieferte, das deutliche Jodoform- und Nitroprussidnatriumreaction gab. Die Mengen des ausgeschiedenen Acetons, die durch Wägung des Jodoformniederschlages bestimmt wurden, waren indessen immer nur gering und entsprachen nicht den viel bedeutenderen Mengen der verabreichten Lävulinsäure. Acetessigsäure konnte niemals mit Sicherheit in den betreffenden Urinen nachgewiesen werden.

Man darf annehmen, dass die Bedingungen für die Ausscheidung von Aceton und Diacetsäure im gesunden Thierkörper recht ungünstige sind. Sofern wirklich aus der Lävulinsäure Acetessigsäure und Aceton abgespalten werden, so dürften sie alsbald einer vollständigen Oxydation unter Bildung von Kohlensäure und Wasser anheimfallen. Sichere Mittel, die Weiterzersetzung des Aceton und der Acetessigsäure zu verhindern und dadurch ihre Ausscheidung zu erleichtern, besitzen wir nicht. Diejenigen Factoren, die beim Menschen nach unserer Erfahrung aus Physiologie und Pathologie dabei wirksam sind, wie die Enthaltung jeglicher Nahrung, die Entziehung der Kohlehydrate aus der Kost, erwiesen sich im Thierversuch als unwirksam. Die ausgeschiedenen Acetonmengen waren beim Hunde ungefähr gleich gross bei reiner Fleischnahrung und bei reichlicher Kohlehydratzufuhr.

Am ehesten konnte man erwarten, dass in pathologischen Zuständen beim Menschen durch Verabreichung von Lävulinsäure eine Verstärkung einer bestehenden Acetonurie hervorgerufen werden würde.

Nachdem ich in einem Selbstversuch 6 g lävulinsauren Kalkes

Versuchsthier	Datum und Zeit der Application	Dosis in g	Präparat	Art d. Application	Zeit der Urinentleerung	Urinmenge in ccm	Reaction
Kanin-					bis 1½ h, 31./5. 94.	50	alkal.
chen I.	1 h 45 m, 31./5. 94.	0,25	lävulins. Natr.	subcutan	3 h 35 m, 31./5.	40	=
1475 g					bis 11 h 30 m, 1./6.	165	=
	11 h 45 m, 1./6.	0,51	= =	=	11 h 47 m, 1./6.	30	=
					3 h 45 m, 1./6.	68	=
					9 h, 2./6.	200	=
	9 h 15 m, 2./6.	1,02	= =	=	10 h 15 m, 2./6.	40	=
					bis 9 h, 4./6.	580	=
Kanin-					bis 9 h, 5./6.	200	=
chen II.	11 h 30 m, 5./6.	0,25	= =	intravenös	12 h 20 m, 5./6.	55	neutral
2310 g	3 h 45 m, 5./6.	0,51	= =	=	bis 9 h, 6./6.	85	alkal.
					bis 9 h, 7./6.	400	=
	10 h, 7./6.	1,82	= =	subcutan	bis 9 h, 8./6.	430	=
	12 h, 8./6.	1,97	lävulins. Kalk	=	2 h, 8./6.	65	=
					bis 9 h, 9./6.	160	=
	11 h, 9./6.	3,53	= =	=	bis 9 h, 10./6.	160	=
					bis 9 h, 11./6.	170	=

genossen hatte, ohne dass im Urin Aceton oder unzersetzte Lävulinsäure aufgetreten war, hat auf meine Veranlassung Herr cand. med. Meyer mit gütiger Erlaubniss des Herrn Prof. Naunyn einem Diabetiker auf der Strassburger med. Klinik Lävulinsäure verabreicht. Auch hier trat indessen, nachdem der Kranke an einem Versuchstage 5 g und an einem zweiten 7 g lävulinsauren Kalk genommen hatte, keine Vermehrung der dauernd in seinem Urin ausgeschiedenen Acetonmenge auf.

Man wird dem negativen Ergebniss dieser Versuche keinen allzu grossen Werth beilegen dürfen, da ja auch Substanzen wie die Oxybuttersäure, deren nahe Beziehung zum Aceton kaum anzuzweifeln ist, bei innerlicher Darreichung keine Verstärkung einer bestehenden Acetonurie hervorrufen. Möglicher Weise werden bei dieser Art der Application die eingeführten Substanzen frühzeitig zersetzt und gelangen im Organismus gar nicht an die Stellen, an welchen sie wohl beim Zellzerfall entstehen und an welchen sie vielleicht vorhanden sein müssen, wenn bei ihrer weiteren Zersetzung Aceton und Acetessigsäure entstehen sollen.

So wäre auch verständlich, warum bei Thieren grosse Dosen von Lävulinsäure, die eine Ueberschwemmung des Organismus zur Folge haben, Acetonurie hervorrufen. Ob das Gleiche auch beim Menschen statthat, müssen weitere Versuche erst lehren. Einstweilen sei nur auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Lävulinsäure als intermediäres Product beim pathologischen Zerfall von Organeiweiss dann eine Rolle spielt, wenn derselbe zur Bildung von Aceton und Acetessigsäure führt.

it frischem Urin		Mit Harndestillat		Mit Aetherextract		Anmerkung
form-ction	Nitroprussid-Natriumreact.	Jodoform-reaction	Nitroprussid-Natriumreact.	Nitroprussid-Natriumreact.	Phenyl-Hydrazin-Kryst.	
0	0	Spur	0	—	—	
pur	0	„	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	
0	0	Spur	0	—	—	
tlich	0	„	0	0	0	
pur	0	„	0	0	0	
ark	angedeutet	—	—	—	—	
pur	0	—	—	—	—	
0	0	Spur	0	—	—	
pur	0	deutlich	0	0	0	
hlich	0	„	0	0	0	
pur	0	Spur	0	0	0	
hlich	angedeutet	reichlich	0	angedeutet	0	
„	0	—	—	—	—	
„	angedeutet	reichlich	angedeutet	deutlich	0	
reichl.	deutlich	„	deutlich	„	—	
hlich	0	„	0	—	—	

Versuchsthier	Datum und Zeit der Application	Dosis in g	Präparat	Art d. Application	Zeit der Urinentleerung	Urinmenge in ccm
Kaninchen I. 1420 g	12h 40m, 11./6. 94.	1,83	lävulins. Natr.	intravenös	1 h 10 m, 11./6. 94.	40
					3 h 15 m, 11./6.	40
					bis 9 h, 12./6.	210
	10 h 45 m, 12./6.	2,74	"	"	11 h 15 m, 12./6.	80
					2 h 45 m, 12./6.	40
					bis 9 h, 13./6.	65
Kaninchen II.	11 h, 13./6.	4,55	"	"	2 h, 13./6.	190
					bis 9 h, 14./6.	270
	10 h 30 m, 14./6.	4,55	"	per os	3 h, 14./6.	100
					bis 9 h, 15./6.	255
	11 h 15 m, 15./6.	7,57	lävulins. Kalk	"	5 h, 15./6.	95
					bis 9 h, 16./6.	210
	10 h 30 m, 16./6.	9,63	"	"	bis 9 h, 17./6.	325
	9 h 45 m, 17./6.	11,07	"	"	bis 9 h, 18./6.	470
Kaninchen I.	12 h, 18./6,	10 % Lös.	"	intravenös		
Kaninchen II.	21.—22./6.	28	lävulins. Natr.	per os	bis 9 h, 23./6.	1000
Kaninchen III.	3 h, 10./7.	5	lävulins. Kalk	"	bis 9 h, 11./7.	320
Kaninchen IV.	2 h 30 m, 16./7.	8	"	"	bis 9 h, 17./7.	550
Junger Hund I.					bis 9 h, 6./6.	500
	11 h 15 m, 6./6.	2,25	lävulins. Natr.	subcutan	bis 9 h, 7./6.	120
	10 h, 7./6.	2,25	"	"	1 h 30 m, 7./6.	240
					4 h 30 m, 7./6.	200
	4 h 30 m, 7./6.	4,56	"	"	bis 9 h, 8./6.	930
	12 h, 8./6.	4,67	lävulins. Kalk	"	bis 9 h, 9./6.	400
Hund II.	11 h, 19./6.	11,1 [1])	"	per os	bis 9 h, 20./6.	600
	im Laufe des 22./6.	5,6 [2])	"	"	bis 9 h, 23./6.	360
	" " " 23./6.	10,0 [3])	"	per os	bis 9 h, 24./6.	300
	" " " 25./6.	15,0 [4])	"	per os	bis 9 h, 26./6.	650
Hund II.	" " " 26./6.	12,0	"	"	bis 9 h, 27./6.	325
					bis 9 h, 29./6.	700
	" " " 29./6.	12	"	"	bis 9 h, 30./6.	265
					bis 9 h, 2./7.	730
	" " " 2./7.	12,0	"	"	bis 9 h, 3./7.	420
					bis 9 h, 4./7.	250
	" " " 10./7.	7,3	"	"	bis 9 h, 11./7.	190
	" " " 12./7.	7,2	"	"	bis 9 h, 13./7.	130
Hund III.	3 h, 17./7.	3,0	"	"	bis 9 h, 18./7.	700
	3 h, 18./7.	6,0	"	"	bis 9 h, 19./7.	650
	11 h, 19./7.	18,0	"	"	bis 9 h, 20./7.	730
					bis 9 h, 21./7.	470

Mit frischem Urin		Mit Harndestillat		Mit Aetherextract		Anmerkung
Jodoform-reaction	Nitroprussid-Natriumreact.	Jodoform-reaction	Nitroprussid-Natriumreact.	Nitroprussid-Natriumreact.	Phenyl-Hydrazin-Kryst.	
sehr reichl.	deutlich	—	—	deutlich	—	
„	stark	mässig reichlich	deutlich	„	0	
Spur	0	Spur	0	—	—	
sehr reichl.	deutlich	} deutlich	angedeutet	deutlich	—	
„	„					
Spur	0	—	—	—	—	
sehr reichl.	sehr stark	mässig reichlich	angedeutet	deutlich	—	
deutlich	0	mässig reichlich	0	angedeutet	—	
sehr reichl.	sehr stark	reichlich	deutlich	deutlich	spärlich	
Spur	angedeutet	sehr reichl.	„	0	0	
sehr reichl	sehr stark	} sehr reichl.	} stark	stark	{ reichlich Krystalle v. Schmelzpunkt 108°	
reichlich	deutlich					
sehr reichl.	sehr stark					
„	„					Während der Injection verstorben.
„	sehr stark	sehr reichl.	stark	stark	reichlich Krystalle	
reichlich	deutlich	reichlich	deutlich	deutlich	—	
„	„	„	„	„	—	
0	0	Spur	0	—	—	6½ kg
0	0	„	0	—	—	
0	0	} reichlich	angedeutet	angedeutet	—	
reichlich	deutlich					
„	angedeutet	„	0	0	0	
Spur	0	„	0	deutlich	0	
„	0	mässig reichlich	angedeutet	—	—	1) 5½ kg z. Th. erbrochen.
„	0	Spur	„	—	—	2) In Kleister gelöst.
„	0	„	0	—	—	3) In Kleister.
reichlich	deutlich	reichlich	deutlich	deutlich	einige Krystalle	4) In Denayer's Pepton gelöst.
„	stark	„	„	„	ein. Krystalle	
Spur	0	Spur	0	—	—	
reichlich	deutlich	reichlich	deutlich	deutlich	0	
0	0	mässig reichlich	angedeutet	—	—	
deutlich	deutlich	deutlich	deutlich	stark	reichl. Kryst.	
0	0	Spur	0	—	—	
deutlich	deutlich	deutlich	deutlich	deutlich	ein. Krystalle	Fleischnahrung.
„	angedeutet	„	„	„	0	Brod u. Fettnahrung.
0	0	„	„	0	0	
Spur	0	„	„	angedeutet	0	
reichlich	deutlich	reichlich	„	deutlich	—	
0	0	Spur	0	0	—	

XXVI.

Aus dem pharm. Privat-Laboratorium von Prof. L. Lewin in Berlin.

Ueber Anhalonium Lewinii und andere Cacteen.

Zweite Mittheilung.

Von

L. Lewin.

(Mit 3 Abbildungen.)

A. Anhalonium Lewinii.

1. Allgemeines über Anwendung und Wirkung.

Die Thatsache, dass es eine Cactusart giebt, die allgemeine, schwere Vergiftungssymptome zu erzeugen im Stande ist, habe ich zuerst im Jahre 1888 in diesem Archiv kennen gelehrt. Es gelang mir damals nur, sehr kleine Mengen eines Alkaloides des Anhalonins, resp. eines Salzes desselben zu gewinnen, die nicht zu einer allseitig genügenden chemischen, wohl aber toxikologischen Charakterisirung ausreichten. Die Schwierigkeit, genügendes Material zu gewinnen, und der Wunsch, auch noch andere Cacteen in den Bereich der Untersuchung zu ziehen, haben die Veröffentlichung dieses zweiten Theiles meiner Arbeit verzögert.

Ich erwähnte bereits in meiner ersten Mittheilung, dass diese Anhalonium-Species in Mexiko als narkotisches Genussmittel gebraucht wird. Mittlerweile sind nähere Berichte über diese interessante Verwendung gegeben worden[1]), wonach in der That, wie es scheint in ziemlich ausgedehntem Maasse, von den Indianern des Staates Cohahuila und Tamaulipas an hohen Festtagen zu Berauschungszwecken eine oder mehrere Cactusspecies genossen werden. Nach den Angaben von Briggs wird mit diesen ziemlich theuren Pflanzen auch Handel getrieben. Die Mexikaner verkaufen sie an die Stämme, die den Südwesten Nordamerikas bewohnen.

Dass ein solcher Gebrauch sehr alt sein muss, war von vornherein anzunehmen. Herr Seler, der vorzügliche Kenner altmexi-

---

1) Heffter, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. 1. u. 2. Heft.

kanischen Lebens, verwies mich schon vor längerer Zeit auf Sahagun, der über diese Pflanze Mittheilung gemacht hat[1]): „Es giebt noch eine andere Pflanze, die einem Erdcactus ähnelt. Man nennt sie ‚peyotl'. Sie ist weiss. Sie wächst in den nördlichen Gegenden. Diejenigen, welche sie essen oder trinken, haben schreckhafte oder lächerliche Visionen. Der Rausch dauert 2—3 Tage und hört dann auf. Die Pflanze wird von den Chichimecen gewohnheitsmässig gegessen. Sie erhält sie, giebt ihnen Kampfesmuth, lässt sie keine Furcht haben und Durst und Hunger nicht empfinden. Ja sie sagen, dass sie sie vor jeder Gefahr schützt."

Und an einer anderen Stelle[2]) sagt er von den Chichimecen: „Sie entdeckten und gebrauchten zuerst die peyotl genannte Wurzel an Stelle des Weines." Im 17. Jahrhundert wurde peyotl Allgemein in Mexiko zu Zaubereien und Weissagungen gebraucht.[3])

Dieser mehrhundertjährige Bericht einer bis auf die Jetztzeit fortgeführten alten aztekischen Sitte ist in mehr als einer Beziehung interessant. Zuvörderst weist die Etymologie des Wortes „peyotl" auf bestimmte Cactusspecies mit einem bestimmten Aussehen, nämlich auf Anhalonien hin. „Peyotl"[4]) heisst: Feines Gewebe, Cocon der Seidenraupe, Spinnwebe. Nun besitzt Anhalonium Lewinii ein dichtwolliges, schmutzigweisses, circa 1½—2½ cm breites Haarkissen, mit wollig-filziger Beschaffenheit der einzelnen Haarbüschel, während bei dem dieser Art sehr nahestehenden Anhalonium Williamsi das Haarkissen viel schwächer entwickelt ist, die Haare aber seidiger und länger sind. Die in diesem Archiv von Heffter gegebenen Abbildungen entsprechen wohl nicht dem Aussehen ausgewachsener Exemplare. Ich selbst habe aus Samen Anhalonium Lewinii gezüchtet und dadurch Exemplare erhalten, die den erwähnten Zeichnungen, aber nicht reifen Pflanzen, auf welche die Bezeichnung „peyotl" angewandt werden konnte, entsprachen. Eine richtige Abbildung gab davon Herr Hennings[5]), der diese, neuerdings auch

---

1) Bernardino de Sahagun, Historia general de las Cosas de Nueva España ed. Bustamente, Mexico 1830. Vol. III. lib. XI. cap. VII. p. 241.

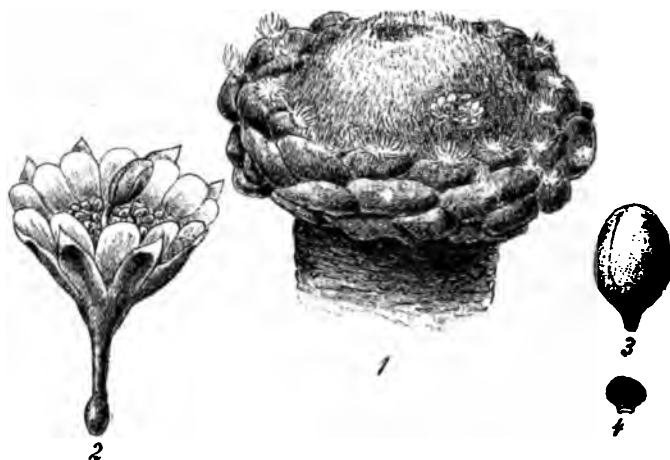
2) Sahagun (l. c.), libr. X. cap. XXIX. pars 3. p. 118.

3) Hernandez, Histor. plant. Nov. Hisp. Madrid 1790. III. p. 70, 71.

4) Peyotl ist die richtige Schreibweise, während „pellote" ein Wort des niederen Volksjargons ist.

5) Gartenflora. Jahrgang 37. 1888. S. 410. Die umstehende Zeichnung ist die von Hennings veröffentlichte. Figur 1. Anhalonium Lewinii, mit abgeschnittener Wurzel nach einem aufgekochten, vorher trocknen Exemplar (natürliche Grösse). Fig. 2. Blüthe 3mal vergrössert. Fig. 3. Frucht, ebenso. Fig. 4. Samen, ebenso.

als Lophophora Lewinii bezeichnete, Pflanze[1]) mit Recht als selbständige Species anspricht.



Figur 1.

Aus den Mittheilungen des Herrn Tischer geht hervor, dass ausser Anhalonium Lewinii noch das diesem nahestehende Anhalonium Williamsi als Genussmittel gebraucht wird. Da nach den Untersuchungen von Heffter auch Anhalonium Williamsi ein stark wirkendes Alkaloid von einer, dem Anhalonin sehr ähnlichen, oder besser identischen Wirkung besitzt, so ist es schwer zu entscheiden, auf welche der beiden Species sich die älteren und neueren Berichte über den Volksgebrauch dieser Pflanze beziehen. Die äusserliche Aehnlichkeit hat die zwei in denselben Gebieten vorkommenden, aber verschiedenen Pflanzen bei ihrer gleichen Wirkung auch für den gleichen Zweck verwerthen lassen.

Schon bei meinen ersten Untersuchungen war mir die Differenz der Wirkung zwischen Anhalonium Lewinii, resp. dem Anhalonin am Thiere und an Menschen, soweit sie sich bei letzteren als narkotische darstellt, aufgefallen. Dort ausgesprochenste motorische Erregung, ein viele Tage anhaltender Tetanus, hier mehrtägiger Schlaf mit Visionen und Hallucinationen. Diese Differenz ist auch heute noch nicht zu überbrücken.

Von den Indios wird angegeben, dass sie 6—10 Stück „peyotl" verzehren können, nachdem sie sich wie die Opiumraucher in ihren

---

1) Rusby, Muscale buttons, Bulletin of Pharmacy. 1894. July. p. 306.

„tepee" zurecht gelegt haben. Die Wirkung soll 2—4 Stunden nach dem Verzehren eintreten.

Briggs stellte mit einem Dritttheil eines Exemplars an sich selbst einen Versuch an. Nach 15 Minuten fühlte er eine leichte Fülle in den Carotiden und fand, dass sein Puls von 60 auf 70 Schläge gestiegen war. Nach 30 Minuten wurde das Gefühl einer gesteigerten arteriellen Spannung im Kopfe und Halse sehr unangenehm, der Puls sprang auf 90 Schläge, die Athmung auf 26 in der Minute. Die unangenehme Vollheit im Kopfe nahm noch bis 45 Minuten nach Beginn des Versuches zu und wurde nunmehr von Kopfweh und Schwindel begleitet. Bald darauf stieg der Puls plötzlich bis auf 160, und auch die Athemfrequenz nahm zu. Es schien ihm, „als ob sein Herz davonliefe", und er konnte nur schwer so viel Athemzüge machen, als zum Leben nothwendig waren. Er verlor auf kurze Zeit die Besinnung, vermochte aber, da er die Empfindung hatte, als müsse er ohne Hülfe sterben, zu einem Freunde zu laufen, der ihm durch Ammoniak und Whisky Besserung verschaffte. Puls und Athmung sanken wieder allmählich, um nach 6—8 Stunden wieder normal zu werden. Noch 12 Stunden lang hatte der Experimentator das Gefühl einer unbehaglichen Depression.

II. Das krystallinische Anhalonin und seine Salze.

In meiner ersten Mittheilung gab ich mehrere Methoden an, nach denen es gelingt, aus trockenem Anhalonium Lewinii eine wirksame Base darzustellen. Da meine privaten Laboratoriumseinrichtungen nicht genügend sind, um grössere Mengen solcher Droguen zu verarbeiten, so führte Herr E. Merck in Darmstadt, dem ich hierfür zu ganz besonders grossem Danke verpflichtet bin, die Reindarstellung jener Base für mich aus einem Material aus, das ich der Güte der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit verdanke.

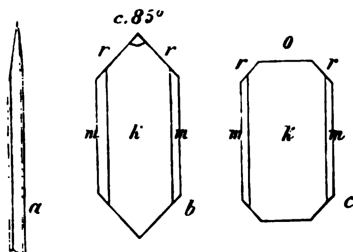
So konnte ich sowohl das Anhalonin, als auch dessen salzsaures Salz untersuchen. Beide sind krystallinisch. Um die Eigenschaften derselben möglichst vollständig kennen zu lernen, habe ich auch ihre krystallographischen Eigenschaften ausführen lassen. Herr Prof. Hirschwald hatte die Freundlichkeit, dieselben festzustellen, und machte mir darüber folgende Mittheilung:

Die mir unter der Bezeichnung Anhalonin und salzsaures Anhalonin zur Untersuchung übergebenen Substanzen zeigen folgende krystallographische Eigenschaften.

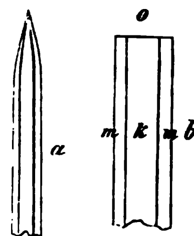
1. Anhalonin. Die aus wässriger Lösung ausgeschiedenen 0,5—5 mm langen, circa 0,2 mm beiten Kryställchen sind theils pris-

matisch entwickelt mit unregelmässig spiessiger Endigung, theils bilden sie tafelartige Combinationen (Fig. 2, *a b c*). Bei Formen der letzteren Art ist die Abstumpfungsfläche der Prismenkante stark ausgedehnt, und die Endigung wird durch domatische Flächen bewirkt, welche einen Winkel von circa 85° einschliessen. In einzelnen Fällen tritt die Basisfläche hinzu.

Im polarisirten Licht zeigen die Krystalle ziemlich lebhafte Färbung. Die Auslöschungsrichtung ist auf sämmtlichen Flächen der Prismenzone parallel der Prismenkante. Stellt man die Krystalle im convergenten polarisirten Licht, mit der Axe *c* nach der Schwingungsrichtung ein, so erscheint rechtwinklig zur Prismenkante ein breiter schwarzer Balken, der sich bei Drehung des Krystalls in zwei Hyperbeln auflöst. Die Krystalle sind daher optisch zweiaxig und gehören dem rhombischen System an.



Figur 2.



Figur 3.

2. Salzsaures Anhalonin. Das Salz krystallisirt aus wässriger Lösung leichter als das Alkaloid. Die erhaltenen Krystalle waren 5—7 mm lang, 0,3—0,7 mm breit. Die langen sechsseitigen Prismen zeigen theils eine unregelmässig spiessige Endigung, theils die Basisfläche (Fig. 3, *a b*). Die Färbung im polarisirten Licht ist ziemlich lebhaft. Auf sämmtlichen Flächen der Prismenzone ist die Auslöschungsrichtung parallel der Prismenkante. Im convergenten polarisirten Licht zeigen die Krystalle das oben angegebene Verhalten der optisch zweiaxigen Medien. Das Krystallsystem ist daher das rhombische.

Das Anhalonin löst sich leicht in viel Wasser mit alkalischer Reaction; auch in Aether, Chloroform, Benzol, Alkohol u. s. w. ist es ungemein leicht löslich. Die durch Verdunsten der ätherischen Lösung erhaltenen Krystalle werden nach und nach gelblich. Die freie Base lässt sich, wie es scheint, unzersetzt sublimiren.

Sie beginnt bei 74° C. zusammenzusintern und schmilzt ganz bei 77,5° C.

Das reine Anhalonin giebt alle jene Farben- und Alkaloidreac-
nen, die ich weiter unten für dessen salzsaures Salz anführen
erde.

Das krystallinische salzsaure Anhalonin schmeckt
icht bitter und ist in kaltem Wasser wenig, in heissem leicht mit
utraler Reaction und auch in Alkohol löslich. Auf Zusatz von
was Ammoniak fällt die Base aus.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Salz gelb. Beim
ichten Erwärmen auf dem Tiegeldeckel geht die Farbe in ein lange
stehen bleibendes Violettroth über. Salpetersäurehaltige Schwefel-
ure erzeugt anfangs nicht eine Gelbfärbung, sondern, wie ich dies
s charakteristische Reaction seinerzeit schon angab, eine tiefviolett-
the, bald in braun übergehende Farbe. Auch diese schwindet nach
iiger Zeit und macht endlich einer Farblosigkeit Platz. Salpeter-
ure ruft anfangs eine leicht röthliche, später blutrothe, beim Er-
irmen in gelb übergehende Färbung hervor. Spektroskopisch geben
ese gefärbten Lösungen keine speciellen Absorptionsbänder.

Chlorwasser ruft in wässrigen Anhaloninlösungen eine leicht gelb-
he, beim Erwärmen rosenroth und nach langem Stehen grün wer-
nde Färbung hervor.

Die Alkaloidreagentien geben mit salzsaurem Anhalonin Nieder-
hläge:

Platinchlorid: Hellgelbe, zu dichten Drüsen angeordnete
ystalle.

Goldchlorid: Gelblich-braune, schön ausgebildete Prismen.

Silbernitrat in Lösungen der freien Base: Fällung einer
eissen amorphen Verbindung.

Pikrinsäure: Hellgelbe amorphe Masse, die erst nach langer
it kleine Krystallaggregate erkennen lässt. Auch beim Mischen
ier alkoholischen Pikrinsäurelösung mit einer salzsauren Anhalo-
nlösung entstehen erst nach längerer Zeit gelbe, tafelförmige Kry-
ille.

Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure:
norphe weisse, resp. gelbe Fällung.

Jodjodkalium: Braunrothe, sehr kleine Krystallstäbchen.

Kaliumbichromat: In concentrirten Anhaloninlösungen nach
iiger Zeit erscheinende, dendritisch angeordnete Krystalle.

Gerbsäure: Weisse, amorphe Masse.

Eisensesquichlorid: Alsbald nach dem Zufügen zu der Salz-
sung entsteht ein dicker Brei gelblich weisser, langer prismatischer
ystalle.

Leitet man Chlor in eine salzsaure Anhaloninlösung, so entsteht Rosafärbung und nach einiger Zeit eine Trübung. Beide schwinden beim Stehen der Lösung wieder.

Das Salz schmilzt bei 254—255° C. unter Zersetzung.

Seine Lösungen drehen, wie ich feststellte, die Polarisationsebene nach links. Die genaue Bestimmung des Winkels war, weil mein Apparat so genaue Ablesungen nicht gestattet, Herr Privatdocent Dr. Rimbach so freundlich für mich auszuführen.

Es wurden 0,6665 g mit 50proc. Alkohol zu 50 ccm aufgelöst. Die Lösung im 4 dg Rohr untersucht, gab für Natriumlicht eine Ablenkung von — 2,163, (t 25°)

also: $$[\alpha]_D^{25} = -40{,}56 \text{ (C} = 1{,}333, \text{ 50proc. Alkohol).}$$

Die Zahl für den Ablenkungswinkel ist das Mittel aus je 10 Ablesungen des Nullpunktes und des Drehungswinkels. Der wahrscheinliche Fehler der Winkelablesung beträgt ± 0,02.

Die lufttrocknen Krystalle enthalten kein Krystallwasser:

1. 0,2540 g der lufttrocknen Substanz verloren bei 102° bis zur Constanz getrocknet 0,0013 g.

2. 0,344 g der lufttrocknen Substanz verloren bei 105° bis zum constanten Gewicht getrocknet 0,001 g.

Die Elementaranalysen der über 100° getrockneten Substanz ergaben folgende Werthe:

I. 0,1926 g lieferten 0,3969 g CO_2 = 56,20 Proc. C und 0,1111 g H_2O = 6,41 Proc. H.
II. 0,1832 g lieferten 0,3762 CO_2 = 56,00 Proc. C und 0,1043 g H_2O = 6,33 Proc. H.
III. 0,1509 g lieferten 0,3121 CO_2 = 56,40 Proc. C und 0,0884 HO_2 = 6,58 Proc. H.
IV. 0,1535 g lieferten 7,5 ccm Stickstoff bei 20° C. und 758,5 mm Bar. über einer 30proc. Kalilauge = 5,57 Proc. N.
V. 0,1345 g lieferten bei 21,5° C. und 769,0 mm Bar. 6,6 ccm N = 5,6 Proc. N.
VI. 0,1661 g Substanz lieferten mit Silbernitrat gefällt, 0,0926 g AgCl = 13,79 Proc. Cl.
VII. 0,0869 g Substanz gaben 0,0485 g AgCl = 13,8 Proc. Cl.

Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_3 . HCl$	Gefunden						
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
C = 55,94 Proc.	56,20	56,00	56,40	—	—	—	—
H = 6,22 „	6,41	6,33	6,58	—	—	—	—
N = 5,44 „	—	—	—	5,57	5,6	—	—
Cl = 13,75 „	—	—	—	—	—	13,79	13,8

Das krystallinische Anhalonin-Platinchlorid, auf die oben angegebene Weise erhalten, wurde gut mit Alkohol und Wasser gereinigt.

I. 0,1221 g lieferten 0,0270 g Pt = 22,11 Proc. Pt.
II. 0,1286 g (bei 115° C. getrocknet) lieferten 0,0292 g Pt = 22,70 Proc. Pt.

Berechnet für $2(C_{12}H_{15}NO_3HCl) + PtCl_4$	Gefunden I.	Gefunden II.
Pt = 22,85	22,11	22,70.

III. Das amorphe salzsaure Anhalonin.

Ein braunes, ausserordentlich hygroskopisches, leicht zusammenbackendes sehr bitter schmeckendes Pulver stellt dieses, von Herrn Merck gewonnene Präparat dar. Gegen Reagentien verhält sich dasselbe folgendermaassen. Es erzeugen: Pikrinsäure einen hellgelben, Platinchlorid einen gelblichbraunen, Goldchlorid einen braunen, Phosphormolybdänsäure einen gelben, Phosphorwolframsäure einen weissen, Sublimat einen weissen, Kaliumbichromat einen braunrothen, Ammoniumsulfocyanat einen braunen, in allen Fällen amorphen Niederschlag. Eisensesquichlorid reagirt, zum Unterschiede von dem krystallinischen Salz, nicht auf die amorphe Verbindung, während jene die Lösung von Ammoniumsulfocyanat unverändert lässt.

Kocht man die amorphe Verbindung mit Salzsäure, so findet wahrscheinlich Zerlegung unter Entstehen eines unangenehmen Geruches statt.

Die bei dem krystallinischen Salze angegebenen Farbenreactionen fallen ähnlich auch bei dem amorphen aus.

Die aus dem letzten dargestellte freie Base ist in jedem Verhältnisse in Wasser löslich und verhält sich gegen die übrigen Lösungsmittel wie das krystallinische Alkaloid.

Das salzsaure Salz dreht die Polarisationsebene nach links. Ein Versuch, den Drehungswinkel zu bestimmen, scheiterte an der dunklen Farbe der wässrigen Lösung. Dieselbe wurde mit Thierkohle entfärbt. Der erhaltene Drehungswinkel fiel aber so klein aus, dass schon daraus auf eine Absorption der Base durch die Kohle geschlossen werden konnte. Der Thierversuch bestätigte dies durch den nachweisbaren Verlust an toxischer Wirkung.

Eine Stickstoffbestimmung ergab 5,4 Proc. N (Substanz: 0,1704, Vol. 8,1, T. 20,0, B. 756,0), also einen Werth, der mit dem berechneten des krystallinischen Salzes sehr gut übereinstimmt.

Nach der Mittheilung von Herrn Merck scheint sich in der

Drogue noch eine Base zu finden, die ein in kaltem Wasser leicht lösliches, krystallisirendes salzsaures Salz liefert.

IV. Pharmakologische Wirkung des krystallinischen salzsauren Anhalonins.

Die mit dieser Verbindung angestellten Versuche lehrten die vollkommene Identität der wesentlichen Symptome mit den in meiner ersten Mittheilung berichteten.

Injicirt man Fröschen 0,01—0,20 g subcutan, so entsteht nach $^3/_4$—1 Stunde eine deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit. Sie zucken bei der leisesten Berührung, schon beim Anhauchen, zusammen, spreizen die Zehen und spannen die Schwimmhäute. Fasst man sie fest an, so kommt es zu halber tetanischer Streckung der Extremitäten, und das Nachlassen dieses Starrkrampfes, die normale Lagerung der Beine erfordert mehr Zeit, als nach weniger heftigen Reizen. Besonders der freiwilligen Beugung im Kniegelenk setzt die einmal zu Stande gekommene Streckung grossen Widerstand entgegen. Diesen, nach der kleineren Dose sich nicht verschlimmernden Zustand habe ich mehrere Tage in derselben Weise beharren gesehen. Die Wirkung von mehr Gift geht aber auch weiter. Es kann nach 1 bis 3 Stunden zu reflectorischem Tetanus kommen, der an Stärke mit dem typischen Strychnintetanus wetteifert. Die Relaxation kann nach einem starken Anfalle so vollständig sein, dass man, ohne dadurch eine weitere Zuckung zu erregen, die Froschbeine in jede beliebige Lage zu bringen vermag. Trotzdem gewinnt das Thier nach einiger Zeit die Fähigkeit, wieder auf Reize mit ausgebildeten tetanischen Zuckungen zu antworten. Sehr oft vernimmt man bei solchen Streckungen, die so stark sein können, dass man das Thier am Unterschenkel haltend, ohne dass in den Hüft- oder Kniegelenken Flexion eintritt, aufstellen kann, einen Schrei. Dieser Zustand kann, wie ich schon früher beschrieb, acht, und wie ich jetzt weiss, noch mehr Tage anhalten, und ich habe in meinen Vorlesungen gerade diesen Versuch mit Anhalonium Lewinii als Beleg dafür angeführt, wie derartige Störungen im Rückenmark nicht leicht wieder zur Regulation zu kommen brauchen, und wie ungeahnt gross die Widerstandskraft so kleiner Thiere gegen einen so furchtbaren Verbrauch von Muskelkraft sein kann. Es ist diese Thatsache auch für die Frage der Nachwirkung von Medicamenten wichtig und deckt sich mit einer ähnlichen Beobachtung von Harnack[1]) bezüglich des Schwefelwasser-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 161.

stoffs. Ich muss darauf hinweisen, dass **ich die Möglichkeit eines derartigen Verhaltens überhaupt zuerst beim Anhalonium kennen lehrte.**

Dosen von 0,04—0,06 g salzsauren Anhalonins lassen den Tetanus weniger und dafür die Lähmung mehr in den Vordergrund treten, wie es die nachfolgenden, als Beispiele angeführten Versuche beweisen.

Die freie Base wirkt etwas stärker als das Chlorid. Nach Einbringung von 5 mg kann man noch nach 6 Tagen eine bemerkbare Steigerung der Reflexerregbarkeit wahrnehmen.

1. **Versuch. Rana esculenta.**

10 h. 22 m. Das Thier erhält **0,005 g krystallinischen salzsauren Anhalonins** in Lösung subcutan injicirt.

11 h. 16 m. Tetanisches Spreizen der Zehen.

1 h. 4 m. Bei Berührung werden die Beine tetanisch abgestreckt, aber bald wieder an den Körper angezogen.

3 h. 20 m. Die tetanische Erregung hat noch zugenommen. Ohne Reizung verharrt das Thier scheinbar normal.

Noch 2 Tage später ist die bestehende Erregung deutlich wahrnehmbar.

2. **Versuch. Rana esculenta.**

10 h. 15 m. Es werden dem Thiere **0,01 g salzsauren Anhalonins** subcutan beigebracht.

11 h. 14 m. Bei Berührung tetanisches Spannen der Schwimmhäute.

11 h. 45 m. Steigerung der tetanischen Erregung. Auf den Rücken gelegt, kann das Thier trotz des Bestrebens sich nicht wieder wenden.

12 h. 42 m. Auf Berührung erfolgt stärkster Tetanus.

5 h. 10 m. Liegt auf der Seite in tetanischer Spannung.

Nach 4 Tagen unterscheidet sich der dann noch erregbare Tetanus nicht von dem am ersten Tage beobachteten.

Nach einer Dose von **0,02 g** hält auch der tetanische Zustand viele Tage an.

3. **Versuch. Rana esculenta.**

9 h. 11 m. Subcutane Injection von **0,04 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.**

9 h. 12 m. Das Thier sieht sehr eingefallen aus.

9 h. 19 m. Erste Anzeichen einer gesteigerten Reflexerregbarkeit.

9 h. 30 m. Aufhüpfen beim Klopfen auf den Tisch, tetanische Spreizung der Zehen.

9 h. 47 m. Der Kopf sinkt auf den Tisch.

9 h. 50 m. Stärkster Tetanus.

10 h. 4 m. Lähmung. Auf wiederholte Reize erfolgt ein nur sehr schwacher Streckungsversuch.

1 h. 20 m. Totale Lähmung bei fortschlagendem Herzen.

Noch nach 2 Tagen nimmt man bei Berührung des Thorax des auf dem Rücken liegenden Thieres eine leichte Muskelbewegung wahr.

4. Versuch. Rana esculenta.

9 h. 16 m. Injection von 0,06 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

9 h. 45 m. Bis jetzt hatte das Thier seine normale Haltung. Beim näheren Zusehen ergiebt sich, dass es vollkommen gelähmt ist. Eine auf Reize kaum angedeutete Muskelbewegung verräth neben dem fortschlagenden Herzen das Leben.

6 h. 20 m. Absolute Unerregbarkeit, bei sehr seltenen Herzpulsationen.

8 h. 10 m. Herzstillstand in Systole.

Die Nichtbeeinflussung der Herzthätigkeit durch das Gift beweist das folgende Diagramm:

5. Versuch. Rana esculenta.

Die Herzschläge betrugen 25 in der Minute. Um 9 h. 9 m. erfolgte die Einspritzung von 0,02 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

Um	9,12	9,18	9,27	9.35	9,50	9,55	10,9	10,21	10,32	11,21	11,36	11,55	12,10	12,35	3,15	6,20	Stun und Minu
Erfolgten	25	26	25	25	22	23	22	22	21	18	18	17	16	16	17	18	Her schlä

Am nächsten Tage betrugen — das Thier befand sich in einem hochgradigen tetanischen Zustande — die Pulsationen noch 19 in der Minute. Es geht hieraus die Nichtbeeinflussung des Herzens durch Anhalonin hervor.

Tauben bekommen nach subcutaner Beibringung von 0,02 bis 0,03 g krystallinischen salzsauren Anhalonins sehr häufig sich wiederholendes Erbrechen und typischen Tetanus und Opisthotonus. Der Tod erfolgt durch 0,03—0,04 g.

Kaninchen liefern je nach der Höhe der angewandten Dosis verschiedenartige, für das Studium des Tetanus ganz besonders sich eignende Vergiftungsbilder. Das erste, auch nach kleinen Dosen nie vermisste Symptom ist das Zittern, das sich anfangs an den Ohren, später auch am Rumpfe bemerkbar macht und mit kurzen oder längeren Unterbrechungen anhält. Die Thiere verlieren ihre Munterkeit. Schon nach Dosen von 0,01 g, nach grösseren stärker, beobachtet man ein Phänomen, das besonders hervorgehoben zu werden verdient. In einem gegebenen Zeitpunkte, dann wenn die Intoxication bis zu einer deutlich wahrnehmbaren erhöhten Reflexempfindlichkeit fortgeschritten ist, füllen sich die Ohrgefässe stark mit Blut. Die feinsten, sonst nicht sichtbaren, auch anastomotischen Gefässe erscheinen

ötzlich stark erweitert. Dieser verstärkte Blutstrom zu dem Kopfe ebt sich, wie ich bei Albinos zu erkennen glaubte, auch an den dern und der Conjunctiva zu erkennen. Der Zustand verbleibt eistens nicht bis zu dem ausgesprochenen tetanischen Stadium oder ngere Zeit in diesem. Während der Zuckungen, und auch wenn s Thier von diesen genas, sah ich diese auffällige Hyperämie nicht ehr deutlich vorhanden sein. Die Athmung ist meist beschleunigt. Die der bewegen sich sehr häufig, und auch Nystagmus erscheint später.

Betrug die Giftdosis 0,02—0,04 g, so leckt und kaut das Thier aufhörlich — wohl als Ersatz des unmöglichen Erbrechens — und e Unruhe nimmt allmählich zu. Beim Versuche sich fortzubewegen mmt der ganze Körper ins Zittern; die Zehen erzeugen jenes eigentümliche tetanische Kratzen auf dem Boden; von Zeit zu Zeit wern die hinteren Gliedmaassen abgestreckt, aber wieder angezogen; eine Erschütterungen in Gestalt des plötzlichen Zusammenfahrens ch ohne äusserlichen Anlass erscheinen und leiten den plötzlich folgenden tetanischen Anfall ein. Derselbe hat das übliche Aussehen. Nach etwa 2—3 heftigen Paroxysmen ist das Thier erschöpft nd weist nunmehr noch meistens leicht klonische Zuckungen nach Art r Carbolkrämpfe auf. Kopf- und Rumpfmuskeln nehmen daran Theil.

Ausgesprochene Dyspnoe ist nicht vorhanden, wenn der Tod folgt.

Die tödtliche Dosis des krystallinischen salzsauren nhalonins beträgt 0,16—0,2 g pro Kilo.

Als Typen führe ich folgende Versuche an:

6. Versuch. Kleines Kaninchen.

11 h. 28 m. Subcutane Injection von 0,02 g gelösten salzsaun Anhalonins.

11 h. 31 m. Ohrzittern. Der Kopf sinkt etwas herab.

11 h. 36 m. Bei Bewegungen zittert der ganze Körper. Die Ohrfässe fangen an sich zu erweitern.

11 h. 41 m. Athmung sehr häufig und unregelmässig.

11 h. 45 m. Liegt flach auf dem Bauch. Ohrgefässe ad maximum latirt.

12 h. 20 m. Speicheln, Lecken. Kurzes spontan erscheinendes Zummenzucken ohne Streckung der Glieder.

1 h. 14 m. Die Erregung hat an Stärke abgenommen.

3 h. 20 m. Scheinbare Restitution.

7. Versuch. Kaninchen.

3 h. 36 m. Subcutane Injection von 0,05 g krystallinischen lzsauren Anhalonins.

3 h. 38 m. Zittern der Ohren.

3 h. 45 m. Liegt platt auf dem Bauch. Die Ohren sind strotzend mit Blut gefüllt. Kauen, Lecken. Bei Berührung Zusammenfahren.

3 h. 58 m. Tetanisches Zittern ist stärker. Zustand der Ohrgefässe der gleiche.

4 h. 15 m. Ohren sind blass. Der tetanische Zustand unverändert.

4 h. 20 m. Das Thier fällt plötzlich um, bekommt Tetanus und Opisthotonus. Die Remission ist nur gering. Es folgen noch 2—3 starre Zuckungen. Daran schliessen sich von Zähneknirschem begleitete klonische Zuckungen der verschiedenartigsten Muskeln. Nystagmus.

4 h. 28 m. Tod.

Bei der Section schlug das Herz noch rhythmisch eine Zeit lang weiter.

Die tödtliche Dosis betrug hier 0,16 g pro Kilo.

8. Versuch. Kaninchen.

3 h. 20 m. Einspritzung von 0,08 g krystallinischen salzsauren Anhalonins in das Unterhautgewebe.

3 h. 23 m. Speicheln, Zittern. Ohren strotzen von Blut.

3 h. 25 m. Anfallsweise Zuckungen des ganzen Körpers. Jagende Athmung.

3 h. 28 m. Umfallen. Heftigster Tetanus, Opisthotonus.

3 h. 32 m. Die vorerwähnten carbolähnlichen Zuckungen bestehen.

3 h. 33 m. Tod.

Das Herz schlug noch rhythmisch.

Die tödtliche Dosis betrug hier 0,2 g.

V. Die Wirkung des amorphen salzsauren Anhalonins.

Die folgenden Versuchsprotokolle werden statt weiterer Auseinandersetzungen lehren, dass das amorphe Anhaloninchlorid in der Stärke der Wirkung dem krystallinischen überlegen, in der Art ihm durchaus gleich ist. Viel kleinere Dosen vergiften und tödten als vom krystallinischen Salze.

Die giftige Dosis für Frösche beträgt 2—4 mg, die tödtliche 8 mg — 1 cg. Für Kaninchen sind schon 5 mg giftig, 1 cg erzeugt starken Tetanus, und 6—10 cg sind pro Kilo Gewicht tödtlich.

9. Versuch. Rana esculenta.

9 h. 30 m. Injection von 0,004 g des amorphen Salzes.

9 h. 37 m. Tetanische Streckung der Beine auf Berührung.

9 h. 45 m. Spontan auftretender Tetanus und Opisthotonus. Die Wirbelsäule ist bogenförmig gekrümmt.

10 h. — m. Lähmung. Auf wiederholte Reize nur schwache Muskelbewegung.

11 h. 35 m. Die musculäre Erregbarkeit hat zugenommen.

5 h. 40 m. Tetanische Streckung nach Berührung.

Am nächsten und übernächsten Tage derselbe Zustand. Das Herz schlug, wenn auch seltener, so doch regelmässig.

10. Versuch. Rana esculenta.

9 h. 31 m. Einspritzung von 0,01 g des amorphen Anhalonin-chlorids.

9 h. 40 m. Spontan auftretender Tetanus schlimmster Art.

9 h. 54 m. Vollkommene Lähmung.

Am nächsten Tage trat auf Berührung wieder ein Steifwerden des Körpers und nur erst langsam wieder Relaxation ein.

11. Versuch. Kaninchen.

4 h. 15 m. Einspritzung von 0,01 g der in Wasser gelösten Verbindung.

4 h. 19 m. Athmung sehr beschleunigt. Ohrgefässe ad maximum erweitert. Man erkennt die feinsten Gefässverzweigungen.

4 h. 20 m. Zittern bei Bewegungen. Der Kopf sinkt auf den Tisch.

4 h. 22 m. Es erscheinen kurzdauernde Zuckungen des Rumpfes bei Berührung.

4 h. 27 m. Typischer tetanischer Anfall mit Trismus und Opisthotonus. Die Athmung hört auf. Es folgen dann einige dyspnoëtische Athemzüge, und darauf ein zweiter tetanischer Anfall. Das Thier ist bretthart. Die Sensibilität, die für kurze Zeit auch an der Cornea geschwunden war, kehrt nach diesem Anfalle wieder, ebenso wie die Athmung, und das Thier nimmt wieder eine halbwegs normale Stellung ein.

4 h. 30 m. Das Thier hockt. Der Kopf fällt zeitweilig auf den Tisch, um dann plötzlich mit einem Ruck gehoben zu werden. Die Ohren sind anämisch.

4 h. 45 m. Der somnolente Zustand verschwindet auch nach einiger Zeit langsam und macht einer vollen Restitution Platz.

12. Versuch. Kaninchen.

4 h. 45 m. Subcutane Beibringung von 0,03 g der amorphen Verbindung.

4 h. 48 m. Zittern. Zucken, besonders der Augenlider, Ohrröthe.

4 h. 56 m. Tetanus. Leichte Dyspnoe.

5 h. Tod.

Das Herz bewegte sich noch nach dem Tode eine Zeit lang rhythmisch.

Man ersieht aus den vorstehenden Mittheilungen, dass es sich bei beiden Verbindungen um krampferzeugende Stoffe handelt, die, soweit der Thierversuch darüber Auskunft giebt, nicht die von den Indianern in Anhalonium Lewinii gesuchten narkotischen Wirkungen besitzen. Ich zweifele jedoch nicht daran, dass die Pflanze bei Menschen die Symptome äussert, die nunmehr schon von mehreren Seiten gut verbürgt berichtet werden.

Es wird sich jetzt darum handeln müssen, mit der Drogue selbst und mit dem Anhalonin bei Menschen Versuche anzustellen, um eine

eventuell verschiedenartige Reaction von Mensch und Thier darauf festzustellen. Nicht unmöglich wäre es jedoch, dass sich in dieser merkwürdigen Pflanze noch ein weiteres wirksames Princip findet, das, gleichwie das Morphin im Opium die Wirkungsrichtung trotz des Vorhandenseins stark erregender Alkaloide angiebt, auch die erregende des Anhalonins zu übertönen vermag. Vielleicht ist eines der von Heffter (l. c.) im Anhalonium Lewinii angetroffenen Alkaloide dieses Princip.

Die in meinen Versuchen angewandte Resorptionsart kann keinen Einfluss haben, da ich in meinen früheren Experimenten mit dem gleichen erregenden Erfolge Extracte der Pflanze auch vom Magen aus habe zur Resorption kommen lassen.

In wie weit die Pflanze, resp. das Anhalonin vielleicht arzneilich wird gebraucht werden können, ist heute noch nicht zu übersehen. Ich werde Versuche darüber anstellen lassen und seiner Zeit Bericht erstatten. Mit dem Fluidextract der Drogue sind solche klinischen Versuche bei Angina pectoris, asthmatischer Dyspnoe, Pneumothorax bereits nach einem vorhandenen Berichte gemacht worden. Das Resultat war Besserung der Athmung. Nach 1 Tropfen beobachtet man: Verlangsamung und Schwächerwerden des Pulses und langsame Athmung. 4 Tropfen erzeugten: zunehmende Wärme, volleren Puls und Athmung, vermehrte capillare Circulation, eine leichte, tiefe Athmung, und dann Schläfrigkeit und natürlichen Schlaf. Als Nebenwirkungen erschienen: leichter Frontalkopfschmerz und Samenentleerungen ohne Erectionen.

B. Anhalonium Jourdanianum.

Der Cacteenzüchter Herr H. Hildmann übersandte mir am 17. December 1889 ein 37,2 g schweres Exemplar dieser, dem Anhalonium Williamsi nahestehenden Cactee. Dieselbe lieferte auf der Schnittfläche auch nach längerer Zeit keinen Milchsaft. Das Fleisch schmeckte zusammenziehend, dann bitter.

Die zerstossene und zerquetschte Pflanze extrahirte ich mehrmals mit etwas Wasser, colirte und filtrirte die Colatur.

Zur vorläufigen Feststellung injicirte ich einem Frosch etwas von diesem wässrigen Auszuge. Nach 1/2 Stunde bekam derselbe plötzlich mehrfach wiederholte tetanische Anfälle und ging danach zu Grunde.

Der ganze Pflanzenauszug wurde mit Natronlauge alkalisirt und mit Aether mehrfach ausgeschüttelt, bis nach Verdunsten desselben kein Rückstand mehr blieb. Nach Abdestillirung des Aethers blieb

eine kleine Menge einer öligen, stark alkalisch reagirenden Substanz. Diese Base lieferte, mit verdünnter Salzsäure behandelt, ein krystallinisches Salz, dessen Menge nicht für eine Analyse ausreichte.

Folgende Feststellungen konnte ich über dasselbe machen:

In der wässrigen Lösung erzeugten Platinchlorid, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Niederschläge, von denen die Platinverbindung krystallinisch war. Die von mir für das Anhalonin angegebene Schwefelsäure-Salpetersäure-Reaction trat auch bei dieser Substanz schön ein. Rothviolette Streifen entstanden in dem Gemisch.

13. Versuch. Rana esculenta.

Etwa 6 mg des Salzes wurden am 13. Januar 1890 dem Thier subcutan injicirt. Nach 19 Minuten wurden bei Berührung die Zehen tetanisch gespreizt. Nach 3 Stunden entstand auf denselben Reiz leichtere tetanische Streckung, nach welcher das Thier wieder seine normale Haltung einnahm. Der Zustand verschlimmerte sich nicht weiter. Aber am 28. Januar, also nach 15 Tagen war die Reflexerregbarkeit noch so erhöht, dass bei Berührung Spannung der Schwimmhäute erfolgte.

14. Versuch. Rana esculenta.

Es wurde etwa 1 cg subcutan injicirt. Nach 16 Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit. Zuckung und Beinstreckung bei Berührung. Darauf sinkt der Kopf auf den Tisch. Die Erregbarkeit nimmt successive ab, bis das Thier nach $3^1/_2$ Stunden endet. Das Herz machte rhythmische Contractionen.

C. Anhalonium Williamsi.

Am 20. October 1891 erhielt ich aus dem hiesigen botanischen Garten ein 22 g schweres Exemplar dieser Cactee. Dieselbe ist kürzlich eingehend von Heffter untersucht worden, so dass ich davon Abstand nehmen kann, meine Versuche zur Gewinnung des wirksamen Principes aus dem unzulänglichen Material hier anzuführen. Die kleine Menge der nicht krystallinischen Base, die ich erhielt, gab die Schwefelsäure-Salpetersäure-Reaction, die nach Heffter auch für das wirksame Princip Pellotin (richtiger Peyotlin) zutrifft. Weitere Untersuchungen werden darthun müssen, in welchem Verhältnisse Pellotin zu meinem Anhalonin steht. Ich will hier nur einen Versuch anführen, der, noch deutlicher als die vom Anhalonin berichteten, die Eigenartigkeit der in diese Gruppe gehörenden Basen illustrirt. Ich injicirte am 13. Januar 1892 einem Frosche einen Theil des erhaltenen Alkaloids. Es entstand gesteigerte Reflexerregbarkeit und ein ausgesprochener tetanischer Zustand. Fehlte der Berührungs-

reiz, so konnte man das Thier der Haltung nach für normal halten. Am 28. Januar war der Zustand der gleiche. Am 7. Februar, also nach 25 Tagen erhielt man durch Berührung des scheinbar sehr schwachen Thieres noch Tetanussymptome, und am 11. Februar, also am 29. Tage starb es.

D. Untersuchung einiger Mammillarien.

Die folgenden Mittheilungen betrachte ich nur als vorläufige Feststellungen. Soweit sie ein positives Ergebniss lieferten, mögen sie denen, die mit Staatshülfe sich diese theuren Cacteen in genügender Menge kaufen können, den Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

I. Mammillaria uberiformis.

Weder das Fruchtfleisch, noch dessen ausgepresster Saft, noch Extracte, die ich darstellte, geben die Anhaloninreaction mit Schwefel- und Salpetersäure. Einen Versuch zur Gewinnung eines wirksamen Principes konnte ich mit dem geringfügigen Material nicht unternehmen. Ich berichte deshalb über einige Thierversuche, die mit dem Pflanzensafte angestellt wurden.

Nach der subcutanen Einspritzung an einem Frosche fällt nach einiger Zeit eine gewisse Trägheit auf. Auf den Rücken gelegt wendet sich das Thier nur langsam wieder um. Nach 5 Stunden fand ich ein solches todt. Das Herz stand in Diastole still.

Einem anderen Frosche wurde eine kleine restirende Menge des Saftes subcutan beigebracht. 2 Stunden nach der Injection macht er einen somnolenten Eindruck. Am anderen Morgen fand ich ihn vollkommen gelähmt. Ob Krämpfe vorangegangen waren, konnte ich nicht entscheiden. Das Herz pulsirte noch normal.

An diese Mammillaria würden erneute Cacteenuntersuchungen zuerst anzuknüpfen haben.

II. Mammillaria polythele.

Diese Species liefert einen weissen, rahmartigen Milchsaft. Derselbe ruft erst nach einiger Zeit im Munde eine leichte Bitterkeit hervor. Er ist in Wasser unlöslich, vertheilt sich aber darin emulsionsartig. Froschversuche ergaben keine Vergiftungssymptome.

III. Mammillaria centricirrha var. pachythele.

Ich liess aus den, der Pflanze beigebrachten Wunden den weissen Milchsaft ausfliessen und in den Wunden erhärten. Es resultirten 0,4 g einer harzartigen Masse, die wenig in kaltem, leicht in heissem

Alkohol und in Aether löslich war und aus der alkoholischen Lösung durch Wasserzusatz ausgefällt wurde. Die ganze zu einer Emulsion verriebene Masse erzeugte bei einem Frosche keinerlei Symptome.

IV. Mammillaria pulchra. Haw.

Auch diese Species milcht stark. Die Milch ist in kaltem und heissem Alkohol unlöslich und erwies sich bei zwei Fröschen unwirksam. Die Thiere waren nach 36 Stunden unverändert.

V. Mammillaria arietina.

Erst längere Zeit nach dem Einschneiden entquillt der Pflanze ein weisser, an der Luft gelblich, aber sehr schwer erhärtender, sauer reagirender, in Alkohol unlöslicher, mit Wasser leicht emulgirender Milchsaft. Derselbe schmeckt nicht brennend und erzeugt am Auge eines Meerschweinchens keinerlei Reizung oder Entzündung. Frösche reagirten nach subcutaner Beibringung in keiner Weise darauf.

Aus der Gruppe der Opuntieae untersuchte ich Rhipsalis conferta. Dieselbe liefert einen zähen, in Wasser schwer löslichen Schleim. Derselbe bedingt bei Fröschen zwei Tage nach subcutaner Beibringung Abnahme der Herzthätigkeit, motorische und sensible Lähmung und Herzstillstand.

XXVII.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Wirkung des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz.

Von

Dr. Victor Bandler.

In einer Abhandlung über die Herzthätigkeit bei einigen Evertebraten und deren Beeinflussung durch die Temperatur hat Knoll[1])*) darauf hingewiesen, welch ein geeignetes Object zur mikroskopischen Beobachtung der Herzthätigkeit die Daphnien bilden. In dieser Arbeit wurde auch hervorgehoben, dass das Herz dieser Thiere sich gegen Kälte- und Wärmeeinflüsse ebenso verhält, wie jenes der Wirbelthiere, obwohl mit den bisher zugänglichen Hülfsmitteln ein Herznervensystem bei denselben nicht nachweisbar ist.

Dieser Umstand legte den Gedanken nahe, die von J. W. Pickering[2]) u. W. His jun.[3]) unter Anwendung einer ziemlich complicirten Versuchstechnik am nervenlosen Herzen des Hühnerembryo angestellten Versuche über die Wirkung von Herzgiften auf das nervenlose Herz an diesem so leicht in grossen Mengen zu beschaffenden und unter den einfachsten Bedingungen zu beobachtenden Objecte zu wiederholen und dieselben durch Anwendung elektrischer Ströme weiter fortzuführen.

Die Daphnien wurden zu diesem Behufe nach dem Vorgange von Knoll[1]) in die mit Wasser, das in der Regel eine grössere Luftblase einschloss, beschickte linsenförmige Vertiefung eines gedellten Objectträgers gebracht, mit einem Deckglase bedeckt und mit Ocular 2, Objectiv BB (Zeiss) beobachtet.

Die Zuleitung des elektrischen Stromes erfolgte durch passend zugeschnittene Staniolblätter, welche auf dem Objectträger angeklebt, von der oberen Fläche desselben von rechts und links her zur

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Randzone der Delle leiteten und den elektrischen Strom von ein paar federnden schmalen Metallplättchen aufnahmen, die sammt den Schraubenklemmen, welche diese mit dem 'vom Stromgeber abgehenden Leitungsdrähten verbanden, an einer isolirenden Unterlage befestigt waren. Der Stromschluss wurde mittels eines neben dem Mikroskope stehenden Quecksilberschlüssels bewerkstelligt und in einer Anzahl von Fällen die Stärke des die Delle durchsetzenden galvanischen Stromes mittels eines eingeschalteten Edelmann'schen Galvanometers bestimmt. Zur Reizung mit Inductionsströmen wurde ein Du Bois-Reymond'scher Schlittenapparat mit 5000 Windungen der secundären Spirale, zur Reizung mit galvanischen Strömen eine Stöhrer'sche Zinkkohlenbatterie von 30 Elementen verwendet. Da sich letztere als unzureichend erwies, bei Verwendung unpolarisirbarer Elektroden auf das Daphnienherz wirkende Ströme durch die Wasser und meist auch Luft enthaltende Delle zu senden, wurde von der Benutzung unpolarisirbarer Elektroden abgesehen. Die rasch fortschreitende Abschwächung, welche der galvanische Strom infolgedessen erfuhr, und die nicht zu berechnende Stromvertheilung innerhalb der Wasser und das an wechselnden Stellen der Delle liegende Versuchsthier, sowie zumeist auch Luft enthaltenden Delle machen eine gewisse Inconstanz der Ergebnisse bei Verwendung elektrischer, namentlich galvanischer Ströme wohl erklärlich. Meine Mittheilungen in Bezug auf die Wirkung des galvanischen Stromes können daher auch nur als Aufzählung der unter solchen nicht zu beherrschenden Versuchsbedingungen in einer grossen Zahl von Einzelversuchen beobachteten Erscheinungen gelten.

Die Zufuhr von Giften erfolgte nach vorsichtiger Verschiebung des die Delle mit dem Versuchsthiere bedeckenden Deckglases durch tropfenweisen Zusatz der betreffenden Flüssigkeiten zu dem in der Delle enthaltenen Wasser mittels einer fein ausgezogenen Pipette.

1. Wirkung einzelner Schliessungen und Oeffnungen des Inductionstromes.

Beobachtung an 16 Versuchsthieren.

Zumeist trat erst bei Annäherung der Spiralen des mit 2—3 Leclanché-Elementen armirten Inductionsapparates bis auf 2—0 cm eine deutliche Wirkung zu Tage. Dieselbe bestand in einem kürzer oder länger währenden systolischen Stillstand bei Oeffnung des Inductionsstromes, dem eine wechselnde Zahl rasch auf einander folgender wenig ausgiebiger Zusammenziehungen bei verkleinertem Herzen und dann erst Rückkehr zur früheren Schlagzahl oder, namentlich nach wieder-

holter Reizung selteneres Schlagen mit grösseren Volumschwankungen des Herzens folgte. Bei Verstärkung des Stromes konnte bei Oeffnung desselben dauernder Stillstand des Herzens mit nachfolgender Faltung und Runzelung desselben beobachtet werden. Die Schliessung des Inductionsstromes erwies sich unwirksam, selbst bei Verbindung des Inductoriums mit 4 Leclanché-Elementen.

II. Wirkung tetanisirender Inductionsströme.

Beobachtung an 30 Versuchsthieren.

Die erste Wirkung trat zumeist bei Annäherung der Spiralen bis zu 10 oder 9 cm Abstand auf und äusserte sich in einer dauernden Verkleinerung des Herzens bei Zunahme der Schlagzahl desselben um 10—30 Schläge. Wurde durch längere Zeit (30—50 Secunden) gereizt, so trat noch während der Reizung ein Seltenerwerden des Herzschlages auf; andernfalls aber konnte meist kurz nach Beendigung der Reizung eine Verminderung der Schlagzahl wahrgenommen werden. Bei Verwendung stärkerer Ströme (6—4 cm) trat gleich bei Beginn der Reizung eine Abnahme der Schlagzahl um 30—60 in der Minute auf, wobei namentlich bei länger währender Reizung die Systolen sehr gedehnt, die Diastolen aber jäh und die Volumsschwankungen vergrössert erschienen.

Bei weiterer Stromverstärkung trat peristaltisches Wogen oder Flimmern und endlich Stillstand in Systole ein, dem dann öfter die von Knoll[1]) beim Erwärmen des Herzens beobachtete Runzelung und Faltung desselben und damit das dauernde Erlöschen seiner Thätigkeit folgte. Meistens aber fing das Herz nach kürzerem oder längerem Stillstande in Systole wieder zu schlagen an, wobei zunächst gewöhnlich schwache partielle Zusammenziehungen, namentlich an den Ostien, dann eine wogende Bewegung des ganzen Herzens und hiernach erst rhythmische Zusammenziehungen des ganzen Herzens bei, der ursprünglichen Schlagzahl gegenüber, bedeutend verminderter Frequenz zu beobachten waren. In diesem Zustande rief dann schon kürzere Einwirkung schwächerer Ströme systolischen Stillstand des Herzens hervor.

III. Wirkung von Kettenströmen.

Beobachtung an 52 Versuchsthieren.

Bei Strömen von $^1/_2$—$^3/_4$ M.-A. trat mit dem Schluss des Stromes in der Regel Stillstand des Herzens in Diastole ein, wobei das Herz ein ungewöhnlich grosses Volumen annahm. Zuweilen war als erste Reizwirkung nur eine ungewöhnlich starke Erschlaffung des Herzens

ohne Unterbrechung seiner Schlagfolge und erst bei Verstärkung des Reizes diastolischer Stillstand zu beobachten. Bei Oeffnung des Stromes trat gewöhnlich eine jähe Zusammenziehung und danach eine auffallend grosse Diastole des Herzens ein, worauf dasselbe erst in der früheren Weise weiter schlug. Beim Wechsel der Stromesrichtung war die Wirkung in der Regel dieselbe, doch konnte in 9 Fällen, und zwar auch in solchen, wo das Versuchsthier nicht wie gewöhnlich am Rande des einen Staniolplättchens, sondern von beiden Staniolplättchen ziemlich gleich weit entfernt, in der Mitte der Delle lag, beim Wechsel der Stromesrichtung eine gewisse Umkehr der Erscheinungen beobachtet werden, indem beim Schluss des Stromes Zusammenziehung des Herzens und beim Oeffnen desselben ein kurzer diastolischer Stillstand eintrat.

In 19 Fällen trat die Erweiterung des Herzens bei dem durch Kettenströme bedingten Stillstande desselben nur an der einen Herzhälfte deutlich zu Tage, so zwar, dass bei der einen Stromesrichtung die auf der einen Seite der langen oder der kurzen Axe des elliptischen Herzens liegende Hälfte desselben sich sehr erweiterte, bei der anderen Stromesrichtung aber die andere.

IV. Wirkung von Herzgiften.

Die Application der giftigen Lösungen, deren erforderliche Verdünnung empirisch festgestellt werden musste, erfolgte derart, dass zu dem Wassertropfen, in welchem die Daphnien in der Delle des Objectträgers schwammen, mittels einer Pipette die giftige Lösung hinzugefügt wurde. Das Verhältniss der zugefügten giftigen Lösung gegenüber der in der Delle enthaltenen Wassermenge war in den Fällen, wo die Delle ganz mit Flüssigkeit erfüllt war, beiläufig 1:6. Angewendet wurde:

1. Aether, 2. Chloroform, 3. Chloralhydrat, 4. Alkohol, 5. Amylnitrit, 6. Helleboreïn, 7. Nicotin, 8. Atropin, 9. Muscarin.

1. Nimmt man zu grosse Dosen Aether, etwa einen Tropfen reinen Aethers, so tritt nach einer kurz dauernden bedeutenden Verlangsamung der Schlagfolge alsbald ein diastolischer Stillstand mit mächtiger Ausdehnung des Herzens ein, wonach dasselbe gewöhnlich rasch zu Grunde geht. Ich musste daher zu Gemengen von Aether und Wasser greifen, von denen sich mir Mischungen von 3 Tropfen Aether mit 6—8 Tropfen Wasser am besten erwiesen.

Bringt man einen Tropfen einer solchen Mischung in die Delle des Objectträgers, in der die Daphnie schwimmt, so bemerkt man nach kürzerer oder längerer Zeit eine bedeutende Verlangsamung der

Schlagfolge des Herzens, wobei die Zahl der Schläge von 220 und noch mehr bis auf 50 oder 40 sinkt. Dabei erfolgen die Diastolen oft sehr jähe, das sonst elliptische Herz nimmt bei denselben eine nahezu kugelige Gestalt an und verharrt ziemlich lange in dieser Form. Bald danach tritt eine starke Unregelmässigkeit in der Herzthätigkeit auf. Dieselbe äussert sich gewöhnlich darin, dass durch längere Zeit anhaltend auf eine kräftige Systole eine kurzdauernde ungenügende Diastole, darnach eine schwache kurzdauernde Systole erfolgte und darauf eine langanhaltende zu beträchtlicher Volumszunahme führende Diastole; es handelte sich in diesem Falle also um anhaltende Bigeminie; ab und zu trat auch eine Trigeminie des Herzens auf. Ziemlich häufig trat auch eine Art Periodenbildung der Herzthätigkeit in der Form auf, dass Reihen von rasch nach einander folgenden Schlägen mit solchen von seltenen Schlägen abwechselten; in anderen Fällen wechselten Perioden häufiger Herzschläge mit langen Pausen ab, während welcher eine beträchtliche Volumszunahme des Herzens festzustellen war.

Während unter normalen Verhältnissen der kurze Durchmesser des Herzens in der Diastole 2½—3 Theilstriche des Ocularnetzmikrometers (Zeiss) erreichte, betrug er hierbei 4, ja bisweilen 5 Theilstriche. Diese Arhythmie des Herzens dauerte verschieden lange an, bis endlich Stillstand in einer Mittelstellung zwischen vollständiger Zusammenziehung und Erschlaffung erfolgte.

Pickering[2]), der bei seinen Versuchen den Aether in geringen Dosen stimulirend fand, bei grossen Dosen aber auch eine beträchtliche diastolische Ausdehnung des Herzens beobachtete, erwähnt von den Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit, welche bei Daphnien eine der gewöhnlichsten und auffälligsten Erscheinungen nach Aethereinwirkung bilden, nichts.

2. Dem Aether nahestehend in seiner Wirkung auf das Herz ist das Chloroform. Ein Tropfen reinen Chloroforms bringt einen ungemein lange andauernden diastolischen Stillstand hervor; das Herz dehnt sich hierbei maximal aus und verharrt in dieser colossalen Ausdehnung oft bis zu ¼ oder ½ Minute. Die diastolische Ausdehnung erfolgt sehr jähe und wird in der Zeiteinheit nur von einzelnen sehr gedehnt verlaufenden Contractionen unterbrochen, so dass die Zahl der Herzschläge auf circa 12—15 in der Minute sinkt. Bisweilen treten an dem bis zu einem gewissen Grade contrahirten Herzen mehrere rasch auf einander folgende Systolen auf, um bald wieder einer langen Diastole Platz zu machen. Der endgültige Stillstand des Herzens erfolgt aber in einem contrahirten Zustand. Auch

Pickering[2]) berichtet vom Herzen des Hühnerembryo, dass durch Chloroform eine extreme Ausdehnung des Herzens herbeigeführt wird.

3. Eine bedeutende Verlangsamung des Herzschlages erzielte ich auch durch Chloralhydrat, das ich in einer Lösung von 1 : 10 zur Verwendung brachte. Sofort zeigte sich eine sehr bedeutende Abnahme der Frequenz, dabei waren die Systolen sehr kurz, während die Diastolen mehr gedehnt verliefen.

4. Der Alkohol ruft in starken Dosen, und zwar 1 Tropfen absoluten Alkohols zur gewöhnlichen Wassermenge von 6 Tropfen zugesetzt, sofort eine Verlangsamung und Unregelmässigkeit im Herzschlage hervor. Es treten Perioden von rasch auf einanderfolgenden gedehnten Contractionen auf, die wieder mit einer Pause in Diastole abwechseln. Dieses periodische Spiel wiederholt sich durch längere Zeit, dann tritt meist nach einem Stadium des Wogens das Herz in Stillstand über, und zwar in einer Mittelstellung zwischen vollständiger Zusammenziehung und Erschlaffung.

5. Amylnitrit wurde in minimalen Spuren dem Wassertropfen zugesetzt, und zwar derart, dass ich einen feinen Glasstab in das Amylnitrit, und dann rasch in die mit Wasser gefüllte Delle des Objectträgers tauchte. Sofort zeigte sich als Folge eine sehr bedeutende Verlangsamung des Herzschlages; bald bemerkte man eine Unregelmässigkeit im Herzschlage, indem eine Gruppe von sehr seltenen überaus kräftigen Herzschlägen von einer 5—8 Secunden dauernden diastolischen Pause unterbrochen erschien.

Pickering[2]), der ebenso wie frühere Beobachter über diesen Gegenstand, infolge der Anwendung von Amylnitrit am Hühnerembryo ebenfalls eine bedeutende Verminderung der Schlagfolge des Herzens beobachtete, erwähnt ferner auch des Auftretens von Unregelmässigkeiten in Form der Luciani'schen Perioden.

6. Als Vertreter der Digitalisgruppe wählte ich das Helleborein, das mir in einer 1 proc. Lösung zu Gebote stand. Ich verdünnte diese Lösung noch weiter durch 4 fachen Zusatz von Wasser und benutzte einen Tropfen dieser Mischung. Nach einem kürzeren Zeitraume trat die Wirkung ein, die sich vorerst in einer bedeutenden Verlangsamung äusserte. Dann begann jene Erscheinung, die ich schon beim Aether beschrieben habe, nämlich das deutliche Auftreten einer Arhythmie in Form der Bigeminie. Dabei schien die Intensität der rhythmischen Contractionen entschieden zuzunehmen. Die Diastole verlief sehr gedehnt, das Herz erweiterte sich sehr dabei, so dass sich sehr bedeutende Volumschwankungen des Herzens darboten.

7. Concentrirte Nicotinlösung tropfenweise zugesetzt ruft alsbald Verlangsamung hervor, die immer mehr zunimmt, bis die Herzfrequenz nur eine geringe Zahl erreicht. Hierbei sind die Contractionen im Beginne der Wirkung ziemlich energisch, allmählich nimmt aber die Energie des Herzschlages ab, die Contractionen werden immer schwächer, und es tritt dann ein eigenthümliches Wogen des Herzens ein. Dieses Wogen beginnt vornehmlich an einem Pol, breitet sich nach Art einer peristaltisch ablaufenden Welle zum anderen Pole aus und dauert längere Zeit an, bis das Herz vollständig stille steht, und zwar in einer Mittelstellung zwischen vollständiger Zusammenziehung und Erschlaffung, worauf nachträglich Schrumpfung und Runzelung des Herzens folgt. Die von Pickering bei Anwendung des Nicotins auf das Herz des Hühnerembryo beobachtete anfängliche Beschleunigung des Herzschlages vermochte ich nicht wahrzunehmen.

8. und 9. Von Atropin und Muscarin war von vornherein zu vermuthen, dass dieselben auf das Herz der Daphnien keine Wirkung ausüben würden, da dieselben bekanntlich auf die Hemmungsapparate des Herzens wirken, ein Herznervensystem bei den Daphnien aber nicht nachweisbar ist. Diese Annahme fand ich auch bestätigt; sowohl Atropin als Muscarin übten auf das Herz der Daphnien überhaupt keine Wirkung aus. His[3]) wirft in seinem Referate über die Arbeit von Pickering, der beim Hühnerembryo auch keine eigentliche Muscarinwirkung beobachtet hatte, die Frage auf, ob er nicht mit einem unwirksamen Präparate gearbeitet habe. Ich verwendete ein Präparat (Muscarinum sulfuricum Merck), das mir Herr Docent Dr. Pohl in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt und dessen prompte Wirkung auf das Froschherz er selbst geprüft hatte. Ich konnte letztere gleichfalls feststellen; doch auf das Herz der Daphnien blieb das Muscarin in jeder Concentration unwirksam. Diese Beobachtung ist nun, wie ich ersah, am Herzen der Daphnien schon früher gemacht worden. Kobert[5]) schreibt in seiner Arbeit „Ueber die Deutung der Muscarinwirkung am Herzen“ Folgendes: „Schmiedeberg, Jordan, Krukenberg fanden jedoch das Muscarin ohne Einwirkung auf das Herz des Flusskrebses (Astacus fluviatilis), der ebenfalls kein Herznervensystem besitzt, was ich nach einigen Versuchen, die auch auf andere Krebsarten, Daphnia und Gamarus, sich erstreckten, durchaus bestätigen muss.“ Dasselbe ergab sich bei Krukenberg's[6]) Untersuchungen am nervenlosen Salpenherz. Die Unwirksamkeit des Muscarins am Hühnerembryo hatte vor Pickering Kobert[5, S. 111]) bereits festgestellt.

Schlussbemerkungen.

Aus den im letzten Kapitel mitgetheilten Thatsachen ergiebt sich, dass Herzgifte, abgesehen von dem auf die Hemmungsnerven wirkenden Muscarin und Atropin, auf das nervenlose Daphnienherz ganz analog wirken wie auf das Wirbelthierherz. Es ist auf diese Thatsache um so grösseres Gewicht zu legen, als bei meinen Beobachtungen sich das Herz in seinen natürlichen Verhältnissen befand und die Gifte demselben wie bei der Anwendung beim Menschen und den erwachsenen Wirbelthieren mit der dasselbe durchströmenden Flüssigkeit zugeführt wurden, womit die Schwierigkeiten und Fehlerquellen entfallen, welche, wie z. B. His jun.[4]) selbst hervorhebt, bei Giftwirkungen am Embryo überhaupt bestehen. Namentlich ist hierbei auch die Nothwendigkeit beseitigt, grössere, die ersten Wirkungen möglicher Weise verdeckende Giftmengen zu verwenden und diese local zu appliciren, wobei auch die Reaction der applicirten Flüssigkeiten und etwaige physikalische Wirkungen derselben störend interferiren können. Ausser der Einfachheit ist es also auch die grössere Zuverlässigkeit, welche die angegebene Versuchsmethode gegenüber der zur Beobachtung am embryonalen Wirbelthierherzen dienenden für sich in Anspruch nehmen darf. Auf diesen Verhältnissen mag es z. B. beruhen, dass bei meinen Versuchen wie bei den meisten und maassgebendsten Versuchen am Wirbelthiere die Wirkung von Aether und Chloroform auf das Herz sich identisch erwies, während Pickering am embryonalen Herzen Verschiedenheiten fand; dass ich bei Anwendung der in die Gruppe des Alkohol und Chloroform gehörenden Substanzen Arhythmie bezw. Allorhythmie, wie beim erwachsenen Wirbelthiere, als eine sehr gewöhnliche Erscheinung beobachtete, während Pickering dieselbe nur bei Verwendung von Amylnitrit erwähnt. Im Wesentlichen aber, insbesondere darin, dass die Substanzen, welche direct auf den Herzmuskel wirken, beim nervenlosen Herzen dieselbe Wirkung entfalten, wie beim nervenhaltigen, während die auf die Herznerven wirkenden Gifte am nervenlosen Herzen unwirksam bleiben, stimmen Pickering's und meine Versuche überein. Eine Ausnahme in dieser Richtung scheint das Nicotin zu machen, bei dessen Anwendung sowohl Pickering als ich Verlangsamung und Stillstand des Herzschlages eintreten sahen, welche Erscheinung sonst auf die Wirkung des Nicotins auf die Herznerven bezogen wird. Indessen haben Jullien und Emil Jung ausserdem auch directe lähmende Wirkung dieses Giftes auf das Myoplasma beobachtet (vgl. 2. S. 414).

Besonderes Interesse erwecken die gegensätzlichen Erscheinungen bei Verwendung von inducirten und Kettenströmen am Daphnien-

herzen. Die Erschlaffung des Herzens bei Einwirkung letzterer steht in Uebereinstimmung mit der Beobachtung, die Biedermann[7]) bei Reizung des unter gewissen Versuchsbedingungen in tonischen Contractionszustand gerathenen Herzens von Helix pomatia mit Kettenströmen machte.

Und so wie dieser infolge der von ihm nachgewiesenen polaren Wirkung des Kettenstromes das Schneckenherz unter Umständen nur in der einen, bezw. je nach der Richtung des Stromes bald in der einen, bald in der anderen Hälfte erschlaffen sah (7. S. 38), beobachtete auch ich beim Daphnienherzen in einer Anzahl von Fällen bei Reizung mit Kettenströmen mit der Stromesrichtung wechselnde halbseitige Erschlaffung. Bei Verwendung von Inductionsströmen aber erhielt ich im Gegensatze zu den mit jenen Foster's übereinstimmenden Beobachtungen Biedermann's keine Erschlaffung, sondern Zusammenziehung des Herzens und anfängliche Vermehrung seiner Schlagzahl. Ich habe in dieser Hinsicht hervorzuheben, dass schon einzelne Oeffnungsströme, die Biedermann, wenn sie nicht übermässig stark waren, in welchem Falle sie den Herzschlag vernichten, am Schneckenherzen unwirksam fand, diese Erscheinung hervorrufen, die bei Verwendung tetanisirender Inductionsströme in gleicher Weise zu Tage tritt.

Während sich also das Daphnienherz Kettenströmen gegenüber wie das Schneckenherz verhält, klingt seine Reaction auf Inductionsströme an jene des Säugethierherzens hierauf an, bei welchem das Reizminimum ebenfalls Beschleunigung des Herzschlages bei ungenügender Diastole hervorzurufen vermag.

Biedermann erklärt das Eintreten der Erschlaffung bei elektrischer Reizung des unter gewissen Versuchsbedingungen in einen tonischen Contractionszustand gerathenen Schneckenherzens damit, „dass der elektrische Strom, welcher bei directer Einwirkung den erschlafften ruhenden Muskel nach bekannten Gesetzen zur Contraction anregt, eine schon bestehende Erregung in nicht minder gesetzmässiger Weise zu hemmen und so eine Erschlaffung des contrahirten Muskels herbeizuführen vermag" (S. 54). Dass diese Erklärung nicht für alle Fälle, in denen der elektrische Reiz Erschlaffung bewirkt, ausreicht, lehren die angeführten Beobachtungen am Daphnienherzen, wo dieselbe auch beim Fehlen eines tonischen Contractionszustandes auftritt. Ich habe mehrmals, ausgehend von denselben und geleitet durch den Gedanken, dass vielleicht nach Hervorrufung eines tonischen Contractionszustandes die Wirkung von Ketten- und Inductionsströmen auf das Daphnienherz identisch sein könnte, den Versuch gemacht,

ein durch eine erste elektrische Reizung vorübergehend in tonischen Contractionszustand versetztes Herz durch eine zweite Reizung mit dem Inductionsstrome zu erschlaffen, erhielt jedoch nur eine Verstärkung der Contraction.

Ebenso fielen meine Versuche, das durch eine um 40° C. herum liegende Temperatur des heizbaren Objecttisches zu sehr vermehrter Schlagzahl bei verkleinertem Volumen gebrachte Daphnienherz (1. S. 392) durch den Inductionsstrom zur Erschlaffung zu bringen, negativ aus. Ich bin daher nicht in der Lage, für die bei Einwirkung des Kettenstromes auf das Daphnienherz eintretende Erschlaffung und für die gegensätzliche Wirkung zwischen Ketten- und Inductionsstrom auf dasselbe eine Erklärung beizubringen.

Verzeichniss der angeführten Literatur.

1. Ph. Knoll. Ueber die Herzthätigkeit bei einigen Evertebraten und deren Beeinflussung durch die Temperatur. Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. Mathemat.-naturw. Klasse. Bd. CII. Atbth. III. October 1893.
2. J. W. Pickering, Observations on the Physiology of the embryonic heart. The Journal of Physiology. Vol. XIV. 1893.
3. W. His jun., Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig. Leipzig 1893.
4. W. His jun., Centralblatt f. Physiologie. Bd. VIII. Nr. 1. April 1894. S. 13.
5. R. Kobert, Ueber die Deutung der Muscarinwirkung am Herzen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. 3. u. 4. Heft. S. 104.
6. W. Krukenberg, Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der nervösen Apparate. Heidelberg 1886. S. 487.
7. W. Biedermann, Ueber das Herz von Helix pomatia. Aus dem LXXXIX. Bd. der Sitzungsber. der kaiserl. Akademie der Wissensch. III. Abth. Januar-Heft. Jahrg. 1884. S. 37.

XXVIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Klinische Untersuchungen über Venenpulsationen.

Von

Dr. D. Gerhardt,
Assistent der Klinik.

(Mit Tafel III.)

Bewegungserscheinungen an den oberflächlich liegenden Venen kennt man schon seit langer Zeit; am augenfälligsten sind die respiratorischen Volumschwankungen, das Einsinken der Halsvenen bei der Inspiration, ihr Anschwellen bei der Exspiration; diese Verhältnisse werden schon in fast allen älteren Werken eingehend behandelt, neuerdings wird seit Kussmaul's Publication dem Abweichen von diesem Typus, inspiratorischer Erweiterung der Venen als Kennzeichen der schwieligen Mediastinitis besonderer diagnostischer Werth beigelegt.

Auch diejenigen Aenderungen in der Füllung der Venen, welche von der Herzbewegung abhängen, wurden schon seit langer Zeit beobachtet und studirt; aber unsere Kenntnisse über Entstehung und Bedeutung dieser Erscheinungen stehen hinter dem, was wir von den respiratorischen Schwankungen wissen, noch erheblich zurück.

Schon Morgagni beschreibt eine doppelschlägige Bewegung an den Halsvenen und führt dieselbe auf die Wirkung der Vorhof- und Ventrikelcontraction zurück. Doch war Lancisi der Erste, welcher die Venenpulsationen zu Störungen der Herzthätigkeit in Beziehung brachte. Späterhin wurden die Venenbewegungen vielfach studirt und namentlich die Frage, in wie weit aus dem Auftreten des Venenpulses auf Schlussunfähigkeit der Tricuspidalklappe geschlossen werden könne, ausführlich erörtert; ob bei normalem Herzen Venenpulsation vorkomme, ob dazu Insufficienz der Jugularvenenklappen oder der Tricuspidalklappen oder beider Apparate notwendig seien, wurde immer auf's Neue ventilirt, und fast jeder Autor bildete sich seine eigene Modification der betreffenden Lehre. Doch stimmten die meisten darin überein, dass sie mehrere Arten von Pulsationen annahmen, welche durch die verschieden starke Betheiligung von Ven-

trikel und Vorhof und durch das Verhalten der Klappenventile bedingt würden. So unterscheidet Skoda in den späteren Auflagen seines Lehrbuches der Auscultation und Percussion viererlei Arten: systolischen Venenpuls durch Kammercontraction bei Tricuspidalinsufficienz; diastolischen Venenpuls infolge abnorm starker Vorhofscontraction; diastolische Venenundulationen bei mehrmaliger starker Zusammenziehung des Vorhofes; diastolischen Venencollaps bei Vorhofparalyse. Bamberger trennt (1857) eigentlichen Venenpuls, den er als sicheres Zeichen der Tricuspidalinsufficienz betrachtet, und Undulationen, die entweder von der Kammer oder der Vorkammer abhängig sind; daneben beschreibt er noch Bewegungen, die den Venen durch die darunter liegenden Arterien mitgetheilt werden. Friedreich theilt (1861) die Bewegungen dagegen ein in 1. solche, die von den Arterien fortgeleitet sind; 2. solche, die durch die Vorcontraction bei Blutüberfüllung entstehen; 3. den eigentlichen (systolischen) Venenpuls, der aber lediglich von der Insufficienz der Halsvenenklappen, keineswegs von dem Verhalten der dreizipfeligen Klappe abhängen soll.

Das Studium dieser Vorgänge wurde wesentlich erleichtert, seitdem man nach Bamberger's Vorgang (1864) die Bewegungen graphisch darstellte. Bamberger selbst und A. Geigel wandten ihre Aufmerksamkeit lediglich den grossen, sehr deutlich sichtbaren Pulsationen zu, welche bei Tricuspidalinsufficienz vorkommen, und für welche allein sie die Bezeichnung Venenpuls anwenden wollten. Sie konnten zeigen, dass die sphygmographische Curve dieser Pulse gewisse Eigenthümlichkeiten besitzt, welche sie von den Arterienpulsen unterscheidet, dass sie anadikrot sei. Zwar bestritt Friedreich kurz darauf diese Anadikrotie, er wollte die kleinere Erhebung viel häufiger auf dem absteigenden Schenkel der Hauptelevation finden, für die grosse Mehrzahl der Fälle wurde aber von fast allen späteren Autoren die Bamberger'sche Lehre bestätigt.

Doch blieb die Deutung der einzelnen Zacken vorerst noch unsicher und mehr theoretischer Spitzfindigkeit als objectiver Beobachtung überlassen, solange man sich lediglich an die Form der Curven hielt. Erst durch den Vergleich dieser Curven mit anderen genügend genau bekannten Bewegungen konnte hier Klarheit gewonnen werden. Der Erste, welcher durch gleichzeitiges Aufschreiben von den Pulsationen der Vene und jenen der Carotis oder des Spitzenstosses, allerdings nur für eine gewisse Art der Venenbewegungen, die einzelnen Teile der Venencurven zeitlich analysirte, war Potain (1868). Es bleibt aber das Verdienst Riegel's, methodisch alle ihm vor-

kommenden Fälle, welche das Phänomen zeigten, in dieser Weise untersucht zu haben. Er konnte so mit Sicherheit zwei grosse Gruppen von Venenpulsen unterscheiden, in deren einer der Ventrikel, in der anderen der Vorhof die Erhebung der Vene bewirkt, und die er, gestützt auf eigene und fremde Thierversuche, als normalen und pathologischen Venenpuls unterscheidet. Durch die Riegel'schen Arbeiten ist die Deutung der Venenpulsationen in der Hauptsache wohl endgültig festgestellt. Wir wissen seitdem, dass — wenigstens in der grossen Mehrzahl — sowohl der normale als der pathologische Puls anadikrot ist, wir können diese Anadikrotie für den letzteren auch leicht und sicher erklären, aber schon der Grund der Doppelerhebung beim normalen Venenpuls blieb noch unsicher, und ausserdem wollen einige, in besonderen Fällen erhaltene Bilder nicht ganz auf das Schema passen.

Die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten suchen zum Theil durch neue Beobachtungen am Krankenbett diese Lücken auszufüllen, anderentheils wollen sie durch Thierexperimente eine genauere Einsicht in die einzelnen in Betracht kommenden Vorgänge bringen. Unter den ersteren hat Potain, unter den zweiten Fr. Franck das Wichtigste geliefert.

Die folgende Arbeit stützt sich lediglich auf Untersuchungen am gesunden und kranken Menschen. Wenn demnach auch nur ein schon oftmals betretener Weg aufs Neue eingeschlagen wurde, so glaube ich doch, dass theils die Anwendung besonders gut functionirender Apparate, theils die Verwerthung eines im Laufe von $1^1/_2$ Jahren zu ziemlicher Menge angewachsenen Materials einige neue Schlüsse zu ziehen gestattet.

Unter den von der Herzaction abhängigen Volumschwankungen der Venen blieben zwei Gruppen unberücksichtigt, da sie ihrer Entstehung und dem Ort ihres Auftretens nach von den gemeinhin beobachteten Venenpulsen ganz verschieden sind, nämlich der durch Fortleitung der arteriellen Blutwelle durch die Capillaren hindurch bewirkte Venenpuls Quincke's, welcher wohl ausschliesslich an den Extremitäten vorkommt, sowie jene Fälle, in denen die Uebertragung der arteriellen Welle nicht durch die Capillaren, sondern durch die Inhaltsmasse einer incompressiblen Höhle stattfindet; dies beobachtet man bekanntlich an den Netzhautvenen und an den aus der Schädelkapsel austretenden grossen Venen; doch dürfte die letztere Art der Pulsationen kaum je so stark sein, dass sie gut sichtbare Bewegungen an äusserlich wahrnehmbaren Venen bewirkte.

Unter den übrig bleibenden Formen der herzsynchronen Venenpulse unterscheidet man seit lange zwei Hauptgruppen, je nachdem die grösste Erhebung der Vene mit der Vorhofs- oder der Ventrikelsystole zusammenfällt. Hierzu kommen noch als seltenere Formen die von den nebenliegenden Arterien direct mitgetheilten Schwankungen und der diastolische Venencollaps.

1. Präsystolische Venenpulse.

Man sieht bei vielen Gesunden ein leichtes Unduliren in der Gegend der grossen Halsvenen. Am deutlichsten ist es zumeist nach aussen von der clavicularen Insertion des Kopfnickers und in dem kleinen Dreieck zwischen seinen beiden Portionen; häufig sieht man gleichzeitig ein ähnliches, nur wenig schwächeres Unduliren in der Jugulargrube. Meist ist ein Auf- und Abwogen dieser Regionen in verschieden grosser Ausdehnung wahrzunehmen; die Contouren der Venen selbst sind gewöhnlich nicht erkennbar. — Dass es sich dabei nicht um arterielle Pulsationen handelt, ist leicht zu sehen daran, dass die Erhebung mehr allmählich, nicht ruckweise erfolgt, dass das An- und Abschwellen viel häufiger, meist doppelt so oft, statt hat, als der Arterienpuls, und dass man eine Einsenkung sieht in dem Zeitpunkte, wo man die Carotiswelle fühlt. Das erste dieser Momente, das allmähliche Ansteigen, ist natürlich kein sicheres Zeichen gegen die arterielle Natur der Pulsation; denn wenn eine noch so stark klopfende Arterie von einer dicken Schicht sehr weicher Substanz (Fettgewebe) bedeckt ist, wird die an der Oberfläche sichtbare Bewegung ebenfalls nur ein sanftes, allmähliches Ansteigen erkennen lassen; zuverlässiger ist der Doppelschlag der Pulsation; auch bei sehr ausgesprochener Dikrotie des Arterienpulses wird die doppelte Erhebung, wenigstens an Stellen, wo das Gefäss nicht ganz oberflächlich liegt, kaum einigermaassen deutlich zu sehen sein; dagegen könnte gelegentlich durch einen Pulsus bigeminus Täuschung verursacht werden. Mit Sicherheit lässt dagegen der Nachweis des systolischen Collapses die arterielle Natur ausschliessen, und nur bei sehr rascher Schlagfolge ist dieser Nachweis zuweilen schwieriger zu führen.

Diese Pulsationen sind fortgeleitet von den grossen Venenstämmen; nach Angabe der meisten Autoren kommen lediglich die Bulbi jugulares in Betracht, und es ist ja klar, dass sie die Ursache der Bewegungen in der Gegend des Musc. sterno-cleidomastoideus sind; die in der Mittellinie wahrnehmbaren Undulationen könnten aber doch nur bei starker Pulsation der Venen von den Bulb. jugulares fortgeleitet sein,

sie sind wohl hauptsächlich durch die V. anonyma sin. bedingt, welche circa 1/2 Cm. unter dem oberen Ende des Brustbeins quer verläuft.

Man beobachtet diese Form der Venenpulsationen am häufigsten bei anämischen Individuen mit dünnen Hautdecken, so bei Chlorosen, bei Reconvalescenten, etwas weniger oft bei schwerem Marasmus.

Bei stärkerer Füllung der Venen erkennt man direct das an- und abschwellende Gefäss; hier ist in der Regel leicht zu sehen, dass sich die Pulsation auf den Bulbus jugularis beschränkt; seine Umrisse treten deutlich hervor, und am oberen Ende kann man sogar oft die Form der Klappen erkennen. Meist ist die Erscheinung auf der rechten Seite viel deutlicher, es erklärt sich das leicht aus der geringeren Länge und dem geraderen Verlauf der rechten V. anonyma, welche ja fast die directe Verlängerung der Cava sup. darstellt. Dazu kommt, dass die als Bulbus inferior beschriebene Erweiterung der Jugularis interna rechts fast durchweg viel bedeutender ausgebildet ist, als links, wo sie nicht selten ganz fehlt (Luschka[1]). Ob auch in der Lage dieses untersten Abschnittes der Vene Differenzen bestehen, scheint zweifelhaft; eine Reihe von Anatomen und von den Klinikern Hamernjk[2] geben an, dass er rechts zwischen beiden Sehnen des Kopfnickers, links hinter der lateralen gelegen sei; andere, vor Allem Luschka, bestreiten dies und behaupten, dass die Entfernung von der Mittellinie auf beiden Seiten gleichviel betrage. An der Jugularis interna sieht man diese Art der Pulsation selten und wohl nur bei starker venöser Stauung; dagegen kommt gelegentlich ein deutliches Pulsiren der Jug. externa zur Beobachtung, auch wenn die Venen sonst keineswegs stärker gefüllt sind, besonders bei jugendlichen anämischen Individuen, speciell bei Chlorosen; es scheinen hier verhältnissmässig oft die Klappen an der Einmündung in die V. anonyma zu fehlen oder mangelhaft entwickelt zu sein.

Die bis jetzt besprochenen Bewegungserscheinungen bestehen, wie angegeben, in einem lebhaften Wogen in den Halsgruben; auf jeden Herzschlag kommen mehrere, häufig ungefähr gleich starke Hebungen und Senkungen, dadurch entsteht eine ununterbrochene, ziemlich gleichmässige Bewegung, die ohne die Controle durch den Arterienpuls gar nicht leicht richtig zu erkennen ist. Hiervon unterschieden ist eine andere Pulsation an den Halsvenen, die nach dem zeitlichen Verhältniss zum Herzschlag in dieselbe Kategorie mit jener fällt, nämlich ein deutliches, oft sehr starkes Anschwellen des Bulbus oder der ganzen V. jugul. interna, welches dem Carotispuls unmittelbar voran-

1) Denkschrift der k. Akad. der Wissensch. Math.-naturw. Kl. Bd. XXI.
2) Untersuchungen über die Erscheinungen an Arterien und Venen. 1847.

geht; oft kann man vor diesem Hauptanstieg noch eine leichtere Erhebung sehen, an welche sich jener Hauptanstieg anschliesst, ohne dass die Vene erst wieder stärker zusammenfiele. Am augenfälligsten ist aber in der Regel nicht das Ansteigen, sondern der plötzliche Collaps der Vene; er fällt zeitlich genau mit dem Carotispuls zusammen.

Sind über diese Arten der Pulsation auch fast alle Autoren einig, so finden sich grosse Verschiedenheiten in den Erklärungen, welche man für das Zustandekommen derselben gegeben hat.

Skoda[1]) unterscheidet, wie schon gesagt, 4 Formen des Venenpulses; zwei derselben entsprechen wohl im Ganzen den beiden oben angeführten Arten; es ist dies 1. ein herzdiastolisches rasches An- und Absinken der Venen, das durch abnorm kräftige Contraction des rechten Vorhofes bedingt ist und bei Erweiterung des Vorhofes infolge von Hemmung des Blutkreislaufes überhaupt bedingt wird; 2. eine rasche An- und Abschwellung, die sich 1—2, sogar 3 mal sowohl während der Systole als der Diastole der Kammer wiederholt, die eigentlichen Undulationen der Halsvenen. Sie sollen entstehen entweder durch wiederholte Contraction der Vorhöfe oder dadurch, dass nach einmaliger starker Contraction des Vorhofes in der Blutsäule secundäre Wellen entstehen, die natürlich kleiner sind als die vorangehende Hauptwelle.

Friedreich[2]) erklärt den ersten Anstieg als Folge der Vorhofcontraction, den zweiten als Folge einer Stauung in der Vene, die durch Compression der Cava infolge Druckes der systolisch anschwellenden Aorta verursacht werde. Bemerkenswerth ist, dass Friedreich bereits auch für normale Verhältnisse eine von der Vorhofsystole abhängige Volumschwankung der dem Herzen zunächst gelegenen Venenstämme annimmt; die Ausdehnungsfähigkeit dieser Gefässe sei aber so gross, dass sich diese geringen Schwankungen nicht weiterhin fortpflanzen; bei vermehrter Füllung und vermehrtem Druck im rechten Herzen und in den grossen Venen, wie sie bei Strömungshindernissen im kleinen Kreislauf und linken Herzen zu Stande kommen, werden diese durch Vorhofcontraction bewirkten Druckschwankungen bedeutend und pflanzen sich auch in die Halsvenen fort. Hier ist also zum ersten Male von einem nur graduellen Unterschied zwischen normalen und pathologischen Verhältnissen die Rede.

Bamberger[3]) glaubt, dass die stark erweiterte rechte Kammer

1) Abhandlung über Percussion und Auscultation.
2) Lehrbuch der Herzkrankheiten und Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. I.
3) Lehrbuch der Krankheiten des Herzens 1857.

bei kräftiger Contraction auf die gespannte Klappe einen Stoss ausübe, der sich auf das Blut im Vorhof und weiterhin bis in die Halsvenen fortpflanze. Die 2—3 theilige Undulation, die bei Hypertrophie der rechten Kammer häufig am Hals beobachtet werde, erklärt er als eine systolisch-diastolische, die erste Erhebung soll in der angegebenen Weise durch Kammer-, die folgenden durch Vorkammercontraction zu Stande kommen.

Auch Dusch[1]) lehrt, dass normaler Weise rückläufige Wellen in den grossen Venen bei der Vorhofsystole entstehen, aber er erklärt sie als einfache Folge der Stauung, nicht als durch Regurgitation bedingt, er nimmt an, dass durch Muskelfaserringe an der Einmündung der Venen in den Vorhof ein derartiges Zurückfliessen des Blutes verhindert werde, dass dieses erst bei geschwächter, halbparalytischer Thätigkeit des Atriums zu Stande kommen könne. Bei der zweitheiligen Pulsation der Halsvenen soll der erste Anstieg durch derartige zu geringe Contraction des Vorhofes, der zweite durch eine von der Kammersystole bewirkte Welle bedingt sein; ob letztere durch Vermittlung der schliessenden Klappe oder direct durch die Blutsäule übertragen sei, ist für das Zustandekommen der Pulsation an sich irrelevant und nur für die Grösse der Pulse maassgebend. Dusch hält also sowohl die bei einfacher Stauung als die bei Tricuspidalinsufficienz auftretenden Pulsationen für präsystolisch-systolisch.

Sehr genau hat etwa zur selben Zeit Potain[2]) diese Venenbewegungen studirt. Er findet sie auch bei ganz gesunden Menschen. Dadurch, dass er die Curven der Venen, des Spitzenstosses und der Carotis unter einander schrieb, konnte er eine sichere zeitliche Analyse vornehmen. Seine Curven zeigen mehr Schwankungen während einer Herzcontraction, als die der früheren Beobachter. Zur Erklärung nimmt er an, dass im ersten Theil der Curve die Erhebungen, im zweiten die Einsenkungen die wesentlichen Momente seien. So unterscheidet er: 1. eine Erhebung, bedingt durch Vorhofscontraction; 2. eine Erhebung, bedingt durch Ventrikelcontraction; 3. eine unmittelbar folgende Einsenkung infolge der Vorhofsdiastole; 4. eine weitere Einsenkung infolge der Ventrikeldiastole. Betreffs der zweiten, der Kammercontraction entsprechenden Anschwellung lässt er dahingestellt, ob der systolische Stoss sich im Moment des Klappenschlusses auf das Blut im Vorhof fortpflanze, oder ob die Schwellung der Venen zu Stande komme durch die Compression, welche die systolisch an-

---

1) Lehrbuch der Herzkrankheiten 1868.

2) Mémoires de la Soc. méd. des hôp. 1868.

schwellenden Arterien, also wohl hauptsächlich die Aorta, auf die Hauptstämme der Venen ausüben.

Potain's Erklärung trägt in der That allen oder doch fast allen Einzelheiten der Venencurve Rechnung und ist mit Recht die Grundlage für einen grossen Theil der späteren Arbeiten geblieben; so wird sie von Marey[1]) unverändert angenommen.

Ein neues Moment wurde zur Erklärung des physiologisch vorkommenden Venenpulses herbeigezogen durch Mosso.[2]) Er hält das systolische Einsinken für die wesentliche Erscheinung und schliesst folgendermaassen: Durch die Herzstösse wird eine gewisse Menge Blut aus dem Thoraxraum ausgetrieben; infolge dieser Volumverminderung entsteht eine Herabsetzung des Druckes, mithin ein Ansaugen nach dem Innern des Thorax; Folge dieser Ansaugung ist die rasche Entleerung der Venen. Mosso setzt also den Venenpuls auf gleiche Stufe, wie die cardiopneumatische Bewegung Landois'. Er geht in seiner Theorie so weit, jeden directen Einfluss der Herzcontraction auf Aenderung der Venenfüllung, selbst die bei Tricuspidalinsufficienz zu leugnen.

Seine Lehre wurde bald widerlegt, indem eine Reihe von Autoren zeigten, dass der Venenpuls auch bei geöffnetem Thorax fortbestehe, dass er also nicht oder doch nicht ausschliesslich durch die Druckverhältnisse im Innern des gesammten Brustkorbes bedingt sein könne. Auf diese Thatsache wies zuerst Gottwalt[3]) hin. Er studirte gleichzeitig die Venenundulationen am normalen Thier mittelst sehr feiner, ganz ohne Reibung zeichnender Apparate. Auf diese Weise erhielt er offenbar sehr gute Curven; bei der Deutung der einzelnen Wellen beschränkte er sich aber darauf, mit dem Ohr und dem Auge das Moment des zweiten Tones festzustellen, und bezog nun auf diesen einen der Zeit nach genügend bekannten Punkt alle übrigen Theile der Venenpulscurven. Er unterscheidet eine Hauptascension, die der Vorhofcontraction entspricht, und mehrere, gewöhnlich 3 kleinere Erhebungen, deren erster Gipfel mit dem zweiten Ton zusammenfällt. Einen Einfluss der Kammercontraction auf die Füllung der Halsvenen leugnet Gottwalt; er glaubt vielmehr, dass sämmtliche kleineren Zacken lediglich Nachschwingungen — secundäre Wellen — der primären Vorhofswelle seien.

Kurz nach der Gottwalt'schen erschien die ausführliche Arbeit

1) Circulation du saug. 1881.
2) Arch. p. le scienze med. 1880 und Diagnostik des Pulses. Leipzig 1879.
3) Pflüger's Archiv. Bd. XXV.

von Riegel.[1]) Er trennt die schon in der Norm, deutlicher bei venöser Stauung vorkommenden Pulsationen scharf von den durch Schlussunfähigkeit der Tricuspidalis bedingten positiven systolischen Pulsen. Diese normalen Pulse findet er meist anadikrot, selten monokrot, bisweilen kommt noch eine dritte Zacke hinzu. Immer tritt die Haupterhebung unmittelbar vor dem Carotispuls auf, ihr folgt genau gleichzeitig mit dem Anschwellen der Arterie ein Collaps der Vene. Diese Zacke musste er naturgemäss als Folge der Vorhofzusammenziehung deuten; Schwierigkeit machte ihm aber die Erklärung der anderen, anakroten Erhebung; sie fällt zeitlich zusammen mit der dikroten Arterienwelle, und Riegel möchte sie am ehesten ansehen als Folge eines Druckes, welchen die Aorta bei ihrer zweiten dikroten Anschwellung auf die Vena cava ausübt.

Wichtige experimentelle Untersuchungen hat Fr. Franck[2]) in einer Reihe von Mittheilungen veröffentlicht. Er findet die Form der Curven für den normalen Venenpuls ebenso wie Potain. Als Ursache des systolischen Collapses sieht er lediglich die Vorhofdiastole, nicht die Thoraxaspiration an; dagegen soll die kurz nach Beginn der Diastole auftretende Einsenkung zum grössten Theil dadurch bedingt sein, dass mit der diastolischen Volumzunahme des Herzens der negative Druck im Thoraxinnern abnimmt; der Einfluss der postsystolischen Saugkraft des Ventrikels soll nur gering sein.

Den Franck'schen Anschauungen schliessen sich an Gibson[3]), L. Frédéricy[4]), Ringer und Sainsbury.[5]) Gibson bringt als neues Moment die früher vielfach angenommene, neuerdings aber kaum mehr gültige Lehre von der activen Venenperistaltik mit herein. Auch die neueren französischen Lehrbücher stützen sich durchweg auf die Potain'schen und Franck'schen Arbeiten, während die deutschen und englischen zumeist Friedreich's und Riegel's Lehren zu Grunde legen.

Die letzte Arbeit stammt von J. Mackenzie.[6]) Sie steht zu fast allen früheren in principiellem Widerspruch in zweifacher Hinsicht: 1. Es wird Venenpuls beim Gesunden überhaupt geleugnet, er soll stets ein Zeichen von Dilatation des rechten Ventrikels sein, der

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXXI.

2) Mehrere Aufsätze in Hém. Soc. Biol. 1882; die Resultate zusammengefasst in Gaz. hébdom. 1882.

3) Edinburgh med. journ. 1882.

4) Artikel Veines in Dictionnaire Encyclopédique des Sciences méd. 1886.

5) Lancet. 1891.

6) Journ. of Pathol. and Bakter. Vol. I. 1892.

Unterschied zwischen „normalem" und „pathologischem" Venenpuls ist nur gradueller Natur, und 2. die kleinere (anakrote) Erhebung wird in die Zeit der Ventrikelsystole verlegt und soll durch eine Welle bewirkt werden, welche vom Ventrikel beim Beginn der Systole ausgeht und nur in dem weiten Vorhof verzögert wird.

Aus der Zusammenstellung dieser Arbeiten geht zur Genüge hervor, dass zwar in den Hauptpunkten — der Thatsache des präsystolischen Anstiegs und des systolischen Abfallens der Venen — die meisten Autoren übereinstimmen, dass dagegen fast alles Weitere noch Gegenstand der Controverse ist.

Meine eigenen Untersuchungen wurden mit den von Hürthle angegebenen Curvenzeichnern angestellt. Diese Apparate geben im Allgemeinen viel kleinere Ausschläge, aber sie zeichnen mit einer grossen Genauigkeit. Wie Hürthle selbst nachgewiesen hat, kommen die störenden Nachschwingungen ganz in Wegfall, und ebenso fehlen die Schleuderbewegungen, welche die meisten der älteren Apparte bei raschem Pulsanstieg zeigten.

Weit schwieriger war, ein geeignetes Instrument zur Aufnahme der Venenpulse zu finden. Die gebräuchlichen für Arterienpulse und Spitzenstoss construirten Pelotten setzen viel zu starke Intensität der Pulsation voraus; die Feder, durch welche bei all diesen Instrumenten die Membran (oder der an ihr befestigte Knopf) in stetem Contact mit der pulsirenden Welle gehalten wird, würde jede venöse Bewegung gänzlich unterdrücken.

François Franck hat einen besonderen Apparat angegeben; er besteht aus einer Luftkapsel, die sich nur durch geringeres Volum von den sonst gebräuchlichen unterscheidet, und an deren Membran mittelst eines längeren Stiftes der Pelottenknopf befestigt ist. Die Luftkapsel ist mittelst Kugelgelenkes an einem Stativ so befestigt, dass sie in jede beliebige Lage gebracht werden kann, die Uebertragung auf den Schreibhebel erfolgt in der gewöhnlichen Weise. Der Knopf der Pelotte soll nun auf die Vene aufgesetzt werden, dass der Stift senkrecht auf der Vene steht, und dass der Knopf die Vene eben berührt; dann werden die Erhebungen der Vene durch Uebertragung des Druckes auf die Kautschukmembran, die Einsenkungen durch Zug an derselben infolge der Schwere des Pelottenknopfes zum Ausdruck gebracht.

Der Apparat giebt, wie die Curven von Franck selbst zeigen, sehr gute Bilder; er ist aber jedenfalls etwas schwierig anzubringen und erfordert ganz ruhige Lage des Patienten, bei jeder Bewegung des Kranken müsste eine neue Einstellung vorgenommen werden;

ausserdem dürften ganz schwache Pulsationen kaum gut aufzunehmen sein. Er hat aber jedenfalls den Vortheil, dass die Pelotte weder durch die Hand des Untersuchers, noch durch ein am Hals des Kranken befestigtes Band gehalten wird, dass somit störende Zacken, wie sie durch leichtes Zittern der Hand oder durch die Bewegungen am Hals des Kranken (besonders Athembewegungen) bewirkt werden, ausgeschlossen sind. Doch wird dieser Vortheil durch die Umständlichkeit der Handhabung aufgehoben.

Ich bin nach mehrfachen anderen Versuchen zu der einfachsten Form der Luftkapsel zurückgekehrt, wie sie schon die ersten Untersucher angewandt haben, zu einem mit einer Kautschukmembran überzogenen Glastrichter. Auch die Versuche, diesen Trichter mittelst eines elastischen Bandes am Hals des Patienten zu befestigen, habe ich wieder aufgegeben; es zeigte sich bald, dass die durch leichtes Drehen des Kopfes oder durch geringe Schwankungen in der Spannung der Muskeln, besonders der Kopfnicker, bewirkten Störungen zu ungenaueren Resultaten führten, als wenn der Trichter einfach mit der (gut unterstützten) Hand auf die Vene gehalten wurde.

Die Kautschukmembran muss möglichst empfindlich sein; sie soll deshalb sehr dünn, dehnbar und nicht zu stark gespannt sein; diese letzte Forderung ist nothwendig, weil sonst die kleinen Schwankungen gar nicht zum Ausdruck kommen und die grösseren ein zu rasches Ansteigen und besonders ein zu rasches Absinken des Hebels bewirken könnten. Dagegen kann es bei ganz geringer Spannung vorkommen, dass die Vene schneller collabirt, als die Membran in ihre Gleichgewichtslage zurückkehrt; es fehlt ja bei diesen Apparaten die in den meisten sonstigen Pelotten von einer Feder gelieferte Kraft, welche die Membran gegen die Unterlage andrückt. Indess ist dieser Fehler jedenfalls nur unbedeutend und kann nur bei ganz raschem Zusammensinken der Vene in Frage kommen.

Bei grossen, aber sehr weichen Pulsen erhielt ich oft deutlichere und grössere Curven, wenn ich einen offenen Trichter nahm, der natürlich luftdicht aufgesetzt werden muss; dies lässt sich beim Drehen des Kopfes nach der entgegengesetzten Seite gewöhnlich gut ausführen, nur bei sehr mageren Individuen, bei denen die Sehne des Kopfnickers stark vorspringt, muss man, um den Trichterrand überall aufsetzen zu können, so stark drücken, dass die Vene fast ganz comprimirt wird.

Wo es irgend möglich war, wurde der Venenpuls gleichzeitig mit dem der Carotis aufgeschrieben. Auch hierzu bediente ich mich meist des überzogenen Trichters, nur war die Kautschukmembran hier straffer

gespannt. Meist benutzte ich die Carotis der anderen Seite, nur da, wo wegen des Venenpulses der Kopf stark gedreht werden musste, die gleichseitige. Am geeignetsten ist gewöhnlich die Stelle am hinteren Rand des Sternocleidomastoideus etwas unterhalb des Kieferwinkels, weiter unten verhindert zumeist der Muskelbauch ein festes Aufsetzen des Trichters. Dass die zur Aufnahme des Arterien- und Venenpulses benutzten Stellen ungleich weit vom Herzen entfernt sind, macht keinen wahrnehmbaren Fehler; bei einer Geschwindigkeit der arteriellen Pulswelle von 6 m würde die zeitliche Differenz auf der circa 8 cm langen Strecke etwa 0,013 Secunden betragen, eine Zeit, die auf den Curven kaum zum Ausdruck kommt.

Wo der Carotispuls wegen seiner Kleinheit oder wegen anderer ungünstiger Verhältnisse (zu starke Musculatur, Oedem der Weichtheile) nicht verwendet werden konnte, wurde der Spitzenstoss, einige Male auch der Puls der A. subclavia, die gewöhnlich gut zugänglich liegt, unter dem Venenpuls aufgeschrieben.

Die Curven des Spitzenstosses und der Hauptarterien sind so weit analysirt, dass man den Beginn und das Ende der Kammersystole auf ihnen mit grosser Sicherheit bestimmen kann. An der ersteren entspricht, wie seit den Martius'schen und Hürthle'schen Arbeiten feststeht, der Fusspunkt des letzten Anstiegs dem ersten, der Beginn des ersten grossen Abfalls dem zweiten Ton; an der Carotiscurve fällt der Fusspunkt der primären Erhebung kurz nach dem ersten Ton, genauer gesagt an das Ende der Verschlusszeit und den Beginn der Ausströmungszeit, der Sattel vor der dikroten Welle, nach Hürthle richtiger der Beginn des kleinen Abfalles, welcher diesen Sattel bildet, auf den zweiten Ton. Die Abhängigkeit der dikroten Welle vom Klappenschluss wird zwar von v. Frey geleugnet, aber auch v. Frey giebt zu, dass thatsächlich dikrote Welle und Klappenschluss in der grossen Mehrzahl der Fälle züsammenfallen.

Hier sei übrigens als Curiosum ein Fall erwähnt, in dem sich der Spitzenstoss als völlig unbrauchbar für die Orientirung der Herzphasen erwies, obwohl er beim ersten Anblick ganz mit den Hürthle'schen Curven übereinstimmte. Markirung des ersten Tons, Vergleich mit dem Arterien- und dem Venenpuls zeigten übereinstimmend, dass die Erhebung vor dem ersten Ton, offenbar in die Zeit der Vorhofcontraction fiel und dass die Ventrikelcontraction an der Curve gar nicht zum Ausdruck kam. Der Fall betraf ein junges Mädchen mit compensirter Mitralstenose.

Die Form der Curven war in der Mehrzahl der Fälle annähernd die gleiche.

Als Paradigma diene Fig. 1, welche die beiden Curven bei einem jungen Mädchen mit gut compensirter Mitralstenose wiedergiebt. Der Venenpuls ist deutlich doppelschlägig. Die eine, meist grössere Welle beginnt ziemlich plötzlich kurze Zeit vor dem Carotispuls. Gleichzeitig mit dem Auftreten des letzteren fällt sie wieder ab; an den meisten Curven ist eine eben wahrnehmbare Zacke genau gleichzeitig mit dem Carotispuls vorhanden; der Abfall erfolgt allmählich, an ihn schliesst sich eine kurze Strecke annähernd horizontalen Verlaufs; diesem folgt eine neue, der vorigen an Grösse nur wenig nachstehende Welle; ihr Beginn ist deutlich markirt, er fällt zeitlich genau zusammen mit dem Beginn der dikroten Welle am arteriellen Puls. Diese zweite venöse Welle ist im Auf- und Abstieg annähernd gleich, die Umkehr an der Spitze erfolgt ziemlich scharf, der absteigende Schenkel geht direct in den folgenden präsystolischen Anstieg über.

Die beiden Wellen sollen weiterhin als präsystolische und diastolische, die dazwischen liegenden Einsenkungen als systolisch und diastolisch bezeichnet werden.

Häufig ist die kleine dem Anstieg des Arterienpulses isochrone Zacke deutlicher entwickelt, oft bis zum Auftreten einer neuen, den beiden anderen annähernd gleich grossen Welle; zumeist sitzt sie der Höhe der präsystolischen Erhebung als kurze Spitze auf; ihr absteigender Schenkel ist gewöhnlich anfangs steil und geht nach kurzem Verlauf in mehr allmähliche Neigung über; man erhält dann leicht den Eindruck, dass diese mehr sanft abfallende Linie die Fortsetzung des zur präsystolischen Welle gehörenden absteigenden Schenkels sei; ihm würde dann diese mit dem Carotispuls gleichzeitige Erhebung als accidentelle Zacke aufsitzen.

Ein Beispiel dieser Art ist Fig. 2, die von einem chlorotischen Mädchen stammt. Die Curve unterscheidet sich von der vorigen noch dadurch, dass das Thal zwischen der diastolischen und der präsystolischen Welle weniger tief einsinkt, als das der diastolischen vorausgehende. Dadurch erscheint die Curve deutlich anakrot und zwar, wenn wir die herzsystolische Erhebung mitrechnen, anatrikrot.

Etwa in der Mitte zwischen den beiden Curven steht Fig. 3, ebenfalls von einer Chlorose herrührend.

Fig. 1, 2 und 3 stellen die Formen dar, unter denen fast alle präsystolischen Venenpulse beobachtet werden. Das Grössenverhältnis der einzelnen Zacken wechselt erheblich, ihre zeitliche Aufeinanderfolge zeigt sich dagegen constant.

Bei der Besprechung der Einzelheiten sei mit der präsystolischen Zacke begonnen. Ihre Erklärung macht am wenigsten Schwierig-

keiten, sie wurde schon, ehe man Curven aufzeichnete, beim blossen Betrachten der Bewegungen von den meisten Autoren gut erkannt und zeitlich richtig gedeutet; sie kommt nach allgemeiner Anschauung zu Stande durch die Contraction des Vorhofes. Dagegen blieb lange strittig, ob sich während der Vorhofcontraction das Blut in den dem Herzen benachbarten Venen einfach infolge Behinderung des Abflusses anstaue, oder ob eine gewisse Menge Blut wieder vom Vorhof in die Venen zurückgeworfen werde. Das Vorkommen einer solchen physiologischen Regurgitation aus dem Vorhof wurde meist von vornherein geleugnet. Dusch ging so weit, besondere Muskelringe anzunehmen, welche bei der Vorhofcontraction die Mündungsstellen der Hohlvenen verschliessen sollten; demgegenüber hat Fr. Franck gezeigt, dass in der That eine derartige rückläufige Strömung in den Hohlvenen des normalen Thieres vorkommt, dass sie jedoch nur bis zu den Halsvenenklappen beobachtet wird und erst nach deren Zerstörung auch an den Jugularvenen auftritt. Zum Nachweis dieser centrifugalen Strömung diente ihm der Chauveau'sche Hämodromograph, den er entsprechend empfindlich gemacht hatte. Das Instrument giebt nach v. Frey's Kritik zwar die absoluten Grössen der Stromgeschwindigkeit nicht genau an, doch wird ihm die Fähigkeit, Aenderungen derselben anzuzeigen, auch von v. Frey zugestanden, und zumal die Entscheidung darüber, in welcher Richtung das Blut sich fortbewegt, dürfte mittelst des Hämodromographen sicher zu erreichen sein.

Da, wie oben erwähnt, beim menschlichen normalen Venenpuls nur die unterhalb der Klappen gelegenen Theile des Venensystems in Betracht kommen, hätten wir nach diesen Experimenten in der That mit einer Regurgitation des Blutes aus der Vorkammer zu rechnen; wenigstens besteht zunächst kein Grund, die Uebertragung dieser Ergebnisse des Thierexperimentes auf die menschliche Physiologie abzulehnen; dass gleichzeitig durch die vis a tergo infolge des dauernden Zuflusses ein Anschwellen der Vene stattfinden, und dass die Menge dieses von der Peripherie zuströmenden Blutes die geringen vom Centrum her kommenden Quantitäten bedeutend übertreffen muss, bedarf kaum einer Auseinandersetzung.

Eine weitere Frage ist die, ob die präsystolische Erhebung der Venen lediglich Folge dieser Vermehrung des Veneninhaltes oder ob sie der Ausdruck einer Wellenbewegung ist. Theoretisch wird beim plötzlichen Verschluss der Ausflussöffnung eines elastischen Rohres, durch welches eine gleichmässige Flüssigkeitsströmung statt hat, jedesmal eine rückläufige Bergwelle auftreten müssen; das Entstehen

einer solchen Welle wird natürlich noch mehr begünstigt, wenn nicht nur das gleichmässige Ausströmen gehindert, sondern gleichzeitig Flüssigkeit vom Ausflussende an in die Röhre hineingepresst wird. Für die Verhältnisse an den Venen fragt es sich, ob die Intensität dieser Wellen gross genug ist, um für unser Auge und für unsere registrirenden Apparate wahrnehmbar zu werden. Die Grösse der Welle hängt zunächst ab von der Grösse des am Schlauchende ausgeübten Impulses. Wenn dieser Impuls dadurch entsteht, dass ein Flüssigkeitsstrom unterbrochen wird, so wird er proportional sein der Intensität dieses Stromes, d. i. seinem Gefälle. Genaue Zahlenangaben über das Gefälle in den Hohlvenen habe ich nicht finden können; die wenigen bekannten Werthe lassen schliessen, dass keine grosse Druckdifferenz zwischen Hohlvenen und Vorhof besteht; so giebt Weyrich[1]) an, dicht über den Vorhofklappen negativen Druck und herzsynchrone Schwankungen von 2—3 mm Hg gefunden zu haben, Jakobson[2]) fand in der V. anonyma sin. —0,1, in der Jugul. sin. —0,6 mm; auch über den Druck im Vorhof sind wir noch nicht genügend unterrichtet; Frey und Krehl erhielten als niedrigsten Wert +2 mm Hg; das stimmt offenbar nicht mit jenen Werthen für die Venen, natürlich muss der Druck im Vorhof geringer sein. Jedenfalls kann man aus diesen Zahlen schliessen, dass nur geringe Differenzen in den Druckwerthen der Hauptvenen und des Vorhofes bestehen, und das gilt natürlich besonders für die Zeit des Beginnes der Vorhofcontraction, wo sich seine Höhlung ganz mit Blut gefüllt hat.

Hieraus folgt, dass die bei der Vorhofcontraction entstehende rückläufige Welle keine grosse Intensität haben kann; sie wird weiter erheblich beeinträchtigt durch die geringe Elasticität der Venenwandungen.

Anm. Für die Elasticität der Venen in der Längsrichtung finden sich Zahlen bei Braune[3]) und Bardeleben[4]); über die hier in Betracht kommende Elasticität in querer Richtung sind meines Wissens noch keine Untersuchungen bekannt.

Diese beiden Momente lassen es als unwahrscheinlich erscheinen, dass für unsere Beobachtung eine derartige rückläufige Welle zum Ausdruck kommt; immerhin muss sie existiren, und es ist wohl mög-

1) De cordis aspiratione experim. Dorpat 1853; citirt bei Rollet, in Herrmann's Handbuch.

2) Virchow's Archiv Bd. 36.

3) Beiträge zur Anatomie und Physiologie. C. Ludwig gewidm. 1874.

4) Jenaische Zeitschr. 12.

lich, dass sie unter günstigen Verhältnissen wahrgenommen werden kann; sie würde wohl als besonders rascher Anstieg, vielleicht als eigene kleine Zacke vor der präsystolischen Erhebung sich kenntlich machen.

Jedenfalls müssen wir die Ursache der präsystolischen Elevation des Venenpulses in erster Reihe in dem andauernden Zufluss bei behindertem Abfluss, in zweiter Linie in einer geringfügigen Regurgitation vom Vorhof aus, in dritter Linie vielleicht auch in einer rückläufigen Blutwelle suchen.

Der präsystolischen Zacke folgt in fast allen Venenpulsen eine systolische, zeitlich mit dem Carotispuls genau übereinstimmend. Sie wurde bald als Folge der Kammercontraction, bald als einfach durch die Arterien mitgetheilte Erschütterung gedeutet. Man sollte denken, dass die Unterscheidung leicht sei bei genauem zeitlichem Vergleich mit der Carotiserhebung; denn die arterielle Welle beginnt erst nach dem Ablauf der Verschlusszeit, während eine von der Kammer her in die Vene sich fortpflanzende gleich mit dem Anfang der Kammercontraction entstehen sollte. Hier kommt aber in Betracht, dass die Fortpflanzungsbedingungen in der sehr gespannten Arterie und der dünnen schlaffen Vene jedenfalls nicht gleich sind, und ferner, dass die venöse Welle zunächst in den weiten und sehr dehnbaren Vorhof eintritt, wo sie immerhin eine Verzögerung erfahren kann. Dass sie in der That langsamer als die arterielle Welle sich fortpflanzt, beweisen die positiven Venenpulse bei echter Tricuspidalinsufficienz.

Vom Ventrikel aus könnte eine Welle in der Vene entstehen entweder durch wirklichen Rückfluss des Blutes oder dadurch, dass durch irgend ein Moment ein Stoss auf das Blut im Vorhof ausgeübt würde. Ein Rückfluss ist nach dem, was wir jetzt über den Mechanismus der Tricuspidalklappe wissen (vgl. Krehl, Du Bois' Archiv. 1889), unwahrscheinlich, auch lässt das Verhalten des Druckes weder im Vorhof, noch im Ventrikel auf das Bestehen einer solchen normalen Insufficienz schliessen (v. Frey und Krehl, Du Bois' Archiv. 1890).

Man hat auch viel häufiger, als in einem Rückfluss, die Ursache der systolischen Welle darin gesucht, dass durch die gespannte Membran der Klappen die Drucksteigerung des Ventrikels auf den Vorhof übertragen werde. Aber wieder durch die Krehl'schen Arbeiten[1]) ist bekannt, dass die Klappen sich keineswegs nur mit den Rändern berühren, sondern dass sie mit der ganzen Fläche einander anliegen. Das spricht entschieden gegen jene Ansicht.

1) Du Bois' Archiv 1889 und Abhandlungen der sächs. Akademie der Wissenschaft. 1891.

Vielleicht wäre noch daran zu denken, dass der Muskelring, welcher die Atrioventriculargrenze umgiebt, bei seiner Contraction auch den unteren Theil des Vorhofs erheblich verengere, sich auch ein wenig in denselben vorbuchte, so dass durch die Raumverminderung im Vorhof eine kurze rückläufige Welle entstehe. Auch würde ja die plötzliche Unterbrechung der Strömung durch den Schluss des Ventils an sich genügen, eine rückläufige Welle zu erzeugen; aber alledem steht entgegen die mit dem Klappenschluss isochrone Erschlaffung des Vorhofs; hierdurch wird naturgemäss die Fortpflanzung einer Welle von so geringer Kraft, wie die eben präsumirten, sogleich im Vorhof ausgelöscht. Wie weiter unten besprochen wird, zeigt sich der Abfall von der Höhe der präsystolischen Zacke an der Vene etwas früher als die systolische Erhebung; sollte die letztere Folge der Kammercontraction sein, so müsste die Erschlaffung des Atrium entschieden vor der Zusammenziehung des Ventrikels Platz greifen; denn nach den alten Weber'schen Versuchen am Kaninchendarm pflanzt sich in schwach gespannten elastischen Röhren die Bergwelle sogar erheblich rascher fort, als die Thalwelle. Die Physiologie lehrt aber, dass Vorhofserschlaffung und Kammercontraction gleichzeitig erfolgen.

Es ist nach dem Angeführten weit wahrscheinlicher, dass die systolische Venenwelle von der Arterie bewirkt wird. Und hier scheint es mir näherliegend, eine directe Uebertragung des arteriellen Pulses auf die Vene als eine vorübergehende Verengerung des Hauptstammes in der Brusthöhle durch die pulsirende Aorta mit folgender Stauung in den höheren Venenabschnitten anzunehmen. Dagegen ist vor Allem die Form jener Zacke am Venensphygmogramm maassgebend. Man sieht überall eine zwar kleine, aber doch rasche und oft sogar spitzgipflige Erhebung, wie sie kaum als Folge einer nur kurzdauernden Stauung auftreten dürfte. Dass sich nur der eigentliche Stoss des Pulses, nicht die ganze Dauer der Arterienerweiterung in dieser Weise geltend macht, erklärt sich leicht daraus, dass die Uebertragung durch das sehr nachgiebige und fast unelastische Zellgewebe erfolgt; dieses kann zwar eine momentane Erschütterung zum Ausdruck bringen, nicht aber jede Volumänderung des darunterliegenden Gefässes.

Das folgende Moment des Venenpulses, der plötzliche Venencollaps, ist in verschiedenen Fällen verschieden stark hervorstechend, aber doch immer deutlich warnehmbar ausgeprägt; wohl in der Mehrzahl aller Venenpulse bildet dieses rasche Einsinken diejenige Veränderung im Füllungsgrad, welche am meisten in die Augen fällt man hat deshalb den normalen Venenpuls auch als negativen dem pathologischen, positiven gegenübergestellt.

Sehr deutlich zeigt dieses Verhalten Fig. 4, die von einem Leukämiekranken mit starker Anämie herrührt. Hier waren die Volumschwankungen der Venen im Ganzen sehr stark ausgeprägt. Man sah am Hals des Kranken die Jugularvenen bald als fingerdicke Stränge, bald fast gar nicht; dabei traten die kleineren anakroten Zacken wenig hervor, so dass als Gesammtbild in der That nur ein ziemlich gleichmässiges Ansteigen und ein plötzliches Absinken zur Beobachtung kam.

Doch habe ich diese Form entschieden weniger häufig gefunden als jene andere vom Typus der Curve 1, mit zwei annähernd gleich hohen Erhebungen; die Mehrzahl hält sich zwischen beiden Grenzen, etwa wie Curve 2, doch waren die diastolischen Wellen auch für das Auge fast immer deutlich erkennbar.

Die Einziehung beginnt, nach der allgemein geltenden Lehre, gleichzeitig mit dem Anstieg des Carotispulses. Der Beginn dieses Absinkens ist allerdings oft verdeckt durch die kleine der Herzsystole entsprechende positive Welle. In den Fällen, wo diese Welle fehlt, kann man aber gewöhnlich sehen, dass der Abfall der Vene der Erhebung der Arterie um einen kurzen Zeitraum vorangeht. Man erkennt das schon auf Curve 1, deutlicher zeigt es Figur 5, die bei einer Greisin mit Arteriosklerose und starker Stauung gezeichnet wurde. Dieser Zeitunterschied entspricht offenbar der Differenz, welche verstreicht vom Anfang der Herzthätigkeit bis zum Auftreten des Carotidenpulses, der sogenannten Anspannungszeit des Herzens. Dies wird ersichtlich, wenn man Venenpuls und Spitzenstosscurve unter einander schreibt; dann entspricht dem Beginn der Herzerhebung der Beginn der absteigenden Linie an der Vene; ein Beispiel dafür bietet Figur 6, wo trotz der kleinen accidentellen Zacke der Anfang des absteigenden Schenkels gut zu sehen ist; die Curve wurde von demselben Leukämiker wie Figur 4 gewonnen.

Zur Erklärung des herzsystolischen Einsinkens der Venen wurde theils die Thätigkeit des Ventrikels, theils die des Vorhofes, theils die Lageänderung des ganzen Herzens herangezogen. Mosso war der Erste, der darauf hinwies, dass der systolischen Verkleinerung des Herzens und der Entleerung eines beträchtlichen Blutquantums aus dem Thorax eine stärkere Ansaugung nach dem Thoraxinnern entsprechen müsse. Er liess also den Ventrikel nur mittelbar auf das Venenblut wirken, durch Verstärkung des negativen intrathoracischen Druckes; einen merklichen Einfluss der Vorhofdiastole auf den Zufluss des Venenblutes leugnet er.

Dass diese mittelbare Wirkung der Kammercontraction auf die

Entleerung der Venen in der That besteht, zeigte Fr. Franck in einem sehr hübschen Versuch. Er bringt ein noch schlagendes Schildkrötenherz, das mit defibrinirtem Blut gespeist wird, in ein luftdicht schliessendes Gefäss; der Boden des Gefässes kann entweder durch einen Kautschukpfropfen oder durch eine mit Luft gefüllte dünnwandige Kautschukblase gebildet werden. Setzt man die Blase ein, so sieht man, wie bei jeder Herzsystole ihre Wandung gedehnt, nach dem Innern des Gefässes angesaugt wird; dies lässt sich noch deutlicher machen, wenn man ein Manometer mit der Blase verbindet. Die Blase repräsentirt in diesem Versuch die im Thorax eingeschlossene Lunge. Tritt an Stelle der Blase der feste Stopfen, so zeigt sich die Ansaugung während der Herzsystole deutlich an der Erweiterung des Vorhofes, der sich rasch mit Blut ganz füllt; setzt man nun wieder jene künstliche Lunge ein, so nimmt diese Saugwirkung auf das Venenblut zwar erheblich ab, bleibt aber immer noch deutlich.

Franck zeigte aber gleichzeitig an mehreren Versuchen, dass diese indirecte Wirkung der Kammersystole nur geringen Einfluss auf die Venenentleerung hat, dass letztere vielmehr im Wesentlichen abhängt von der Ansaugung durch den sich erweiternden rechten Vorhof. Dass die Druckschwankung im Gesammtraum des Thorax nicht allein maassgebend sei, hatte schon Gottwalt gezeigt, denn er sah dieselben negativen Venenpulse bei offenem Thorax; Franck brachte nun noch specielle Beweise dafür, dass dieser negative Puls nicht durch die Action des Ventrikels, sondern durch die des Vorhofes bedingt sei; er bleibt bestehen, wenn an dem pulsirenden Herz mit den Fingern die Verbindung zwischen Vorkammer und Kammer comprimirt wurde, ebenso, wenn durch starken Vagusreiz, oder auch gelegentlich spontan die Kammercontraction ausfiel, während die des Vorhofes fortbestand; er hörte dagegen sofort auf, wenn durch starke elektrische Ströme oder mechanische Traumen der Vorhof gelähmt wurde, auch wenn dabei die Kammer ganz regelmässig weiter schlug; wenn gelegentlich die Vorhofcontraction verfrüht eintrat, was bei grossen Säugethieren zuweilen spontan vorkommt, wurde auch der Venencollaps entsprechend verfrüht beobachtet.

Durch diese Versuche am Thier ist die Frage ziemlich sicher entschieden; dass beim Menschen die Dinge ebenso liegen, ist von vornherein sehr wahrscheinlich. Es lassen sich aber auch für den Menschen directe Beweise erbringen. So konnte ich auf der chirurgischen Klinik ein Mädchen untersuchen, das noch eine von einer Empyemoperation herrührende weit offene Thoraxfistel hatte; die Pleurahöhle war, wie die Menge der beim Verbandwechsel auslaufenden

Flüssigkeit bewies, noch wenig verkleinert. Der am Hals bestehende Venenpuls mit systolischem Collaps bestand in gleicher Weise, wenn man die Fistel fest zuhielt oder offen liess. Es bleibt hier freilich der Einwand, die Lungenpleura sei bereits so stark bindegewebig verdickt gewesen, dass sie ihrerseits eine starre Begrenzung des die Brustorgane einschliessenden Raumes gebildet habe, dass infolgedessen Oeffnen und Schliessen der Operationswunde ohne Einfluss auf die für die Blutansaugung maassgebenden Druckverhältnisse sei.

Beweisend würde eine Beobachtung bei der Operation eines frischen Empyems selbst sein, leider bot sich mir bis jetzt kein derartiger brauchbarer Fall.

Sehr deutlich lässt sich die Abhängigkeit des Venencollapses von der Vorhofthätigkeit beobachten beim Galopprhythmus. Man sieht hier wenigstens in einem Theil der Fälle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Bewegungen von Vene und Arterie oder von Vene und Spitzenstoss deutlich, dass die von der Vorhofcontraction herrührende Erhebung der Vene vollkommen oder doch fast vollkommen abgelaufen ist, wenn die Ventrikelcontraction beginnt. Dies zeigen sehr gut die ersten von Potain[1]) wiedergegebenen Sphygmogramme; ich konnte dieselbe Beobachtung machen in einem Falle von Nephritis: vergl. Figur 7; leider war der Spitzenstoss zu schwach, um sich aufzeichnen zu lassen, der Vergleich von Venen- und Arteriencurven zeigt aber ganz gut — trotz ihrer Kleinheit — ein von allen anderen mitgetheilten Fällen verschiedenes Verhalten; hier ist die präsystolische Welle regelmässig schon völlig abgelaufen, wenn der Carotispuls auftritt.

Nach diesen am Thier und am Menschen erhobenen Beobachtungen ist wohl mit Sicherheit die Erweiterung des rechten Vorhofes als Ursache des Venencollapses anzusehen. Ob diese Erweiterung ein activer Vorgang der Vorhofsmusculatur ist, d. h. ob die Muskelfasern nach der Zusammenziehung die ihrer Erschlaffung entsprechende Lage mit einer gewissen Kraft wieder einzunehmen trachten, oder ob gewisse Muskelzüge so angeordnet sind, dass ihre Contraction — die vielleicht zeitlich von der der Hauptmasse verschieden wäre — den Vorhof wieder erweitern könnte, oder ob die Dilatation des Atriums nur Folge des von den Lungen ständig ausgeübten elastischen Zuges ist, kann zur Zeit nicht angegeben werden; für die klinischen Zwecke muss es einstweilen genügen, mit dieser Erweiterung, die mit einer gewissen Raschheit und Intensität ausgeübt wird, zu rechnen.

1) Union méd. 1875—1876.

Nur kurz erwähnt sei die ältere Lehre, dass bei der Ventrikelcontraction die Tricuspidalsegel trichterförmig in den Hohlraum der Kammer hineingezogen würden, und dass der Vorhof um den Raum dieses Trichters vergrössert, damit natürlich der Druck in seinem Innern erniedrigt werde. Dieser Anschauung widersprechen die von der Leipziger Schule ausgehenden neueren Untersuchungen über den Mechanismus des Klappenschlusses; wir wissen jetzt, dass die Tricuspidalsegel nicht nur mit ihren freien Rändern, sondern mit der ganzen Fläche einander anliegen, dass also die Bildung eines solchen Trichters, wie ihn die alte Lehre annahm, nicht vorkommt.

Dagegen wäre, wie auch Riegel angiebt, das mit der Vorhofdilatation gleichzeitige systolische Hinabrücken der Atrioventriculargrenze wohl fähig, den Blutabfluss aus den Halsvenen zu beschleunigen. Ueber die Grösse dieses systolischen Tieferrückens des Herzens lässt sich freilich noch nichts Sicheres sagen. Dass das Herz im Ganzen bei der Contraction sich nach abwärts bewege, wurde früher, so von Friedreich, als sicher angenommen; die Beobachtungen am freiliegenden Herzen der Frau Seraphin von Filehne und Pentzold[1]) und Ziemssen[2]) liessen eine derartige Bewegung der Herzspitze nicht erkennen. Jedenfalls ist das Herabrücken des ganzen Herzens nicht so bedeutend, dass es von wesentlichem Einfluss auf die hier in Rede stehenden Verhältnisse wäre. Wohl aber tritt die Atrioventriculargrenze bei der Systole deutlich herab, offenbar infolge der Verkürzung der Längsaxe des Ventrikels. Zwar wird die systolische Verkürzung der Kammer von Hesse[3]) geleugnet; ich glaube aber, dass wir trotzdem daran festhalten müssen. Das blossgelegte Säugethierherz verkürzt sich bei der Systole in für das Auge gut wahrnehmbarer Weise; für das Froschherz ist diese Verkürzung unlängst von Engelmann[4]) wieder graphisch dargestellt worden. Heschl[5]) sah am völlig freiliegenden Herzen eines Neugeborenen mit Fissura sterni am Ventrikel systolische Abnahme des Längendurchmessers um 3 bis 4 Linien; Pentzold[6]) beobachtete bei einem Erwachsenen mit Fissura sterni ein Herabrücken des pulsirenden Aortenbogens um 1 cm; bei einem ähnlichen Fall, den ich als Student in Berlin sah, war die Lageveränderung des pulsirenden Körpers noch viel deutlicher,

1) Centralbl. f. die med. W. 1879.
2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXX.
3) Du Bois' Archiv. 1880.
4) Pflüger's Archiv. Bd. LIV.
5) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXVI.
6) Ebenda. Bd. XXIV.

sie betrug hier etwa 2 cm. Wie weit dieses Hinabrücken des Vorhofes für den rascheren Blutabfluss aus den Venen in Betracht kommt, ist freilich schwer zu sagen, von grossem Einfluss scheint es nicht zu sein; dafür spricht insbesondere das Verhalten bei verfrühter Vorhofcontraction, sowie das bei offenen Thorax.

Ueber den weiteren herzsystolischen Theil der Venencurve ist nicht viel zu sagen; er ist in den meisten Fällen durch eine horizontale oder sanft abfallende Linie repräsentirt, die keine Besonderheiten weiter bietet.

Schwierigkeiten für die Erklärung bietet aber die nun folgende diastolische Erhebung. Dass die Venenpulscurve am Ende der Herzsystole wiederum ansteigt, wurde von fast sämmtlichen Autoren beobachtet. Dies Ansteigen wird aber ganz verschieden beschrieben. Franck giebt an, dass es sich nur um eine kleine sehr rasch vorübergehende Welle handle, Potain spricht von einem ganz gleichmässigen Ansteigen bis zur Vorhofwelle, Riegel beschreibt eine Welle mit deutlichem ansteigendem, aber kurzem oder nur eben angedeutetem absteigendem Schenkel, Gottwalt mehrere kleine der präsystolischen Welle folgende Erhebungen, die er als einfache Nachschwingungen deutet. Auch differiren die Angaben darüber, zu welcher Zeit diese Welle auftritt, nach Potain, Gottwalt, Mackenzie fällt ihr Höhepunkt, nach Riegel, Fr. Franck und Frédéricq ihr Fusspunkt mit dem Schluss der arteriellen Klappen zusammen.

Entsprechend den verschiedenen Beobachtungen hat man ganz verschiedene Momente zur Erklärung herangezogen. Potain will die der Vorhoferschlaffung folgende allmähliche Anstauung des Blutes in den Venen, Riegel eine Compression der Hohlvene durch die dikrote Anschwellung der Aorta als Ursache ansehen, Franck führt die Erscheinung zurück auf ein Zusammentreffen mehrerer Umstände: mit der plötzlichen Erschlaffung der Kammer soll das ganze Herz, der Schwere folgend, zurücksinken, hierdurch werde das Blut im Vorhof und in den nächsten Venen in Oscillation versetzt; ferner komme in Betracht, dass mit der diastolischen Volumvermehrung des Herzens der auf den Vorhof wirkende negative Druck vermindert werde, endlich pflanze sich die vom Klappenschluss herrührende leichte Erschütterung bis in den Vorhof und die Venen fort. Mackenzie endlich glaubt, dass jeder Venenpuls durch Schlussunfähigkeit der Tricuspidalklappe bedingt sei, und erklärt die in Rede stehende Welle als Folge der Kammercontraction. In den neueren deutschen und französischen Lehrbüchern findet sich meist nur die Angabe, dass die anakrote Erhebung dem allmählichen Anschwellen der Vene während

der Diastole entspreche; andere, wie das von Vierordt, geben direct zu, dass sich noch keine genügende Erklärung geben lässt.

Meine eigenen Curven zeigen in der grossen Mehrzahl der Fälle ein absolut gleichzeitiges Auftreten der dikroten Arterienwelle und des diastolischen Venenanstiegs; die Fig. 1—6 lassen das ganz gut erkennen. Nur wenige Fälle bilden Ausnahmen von diesem gewöhnlichen Verhalten; der Fusspunkt der Welle liegt dann um einen kurzen Zeitraum vor oder nach der dikroten Arterienwelle. Verfrüht fand ich ihn einige Male bei Arteriosklerose mit Herzhypertrophie und starker Stauung (Fig. 8 und 9), auch einmal bei Chlorose (Fig. 10), verspätet in einem Fall von Chlorose (Fig. 11). Die Dauer der Systole scheint ohne Einfluss, ebenso die Schlagfolge des Herzens. Beispielsweise stimmen bezüglich des Eintrittes der diastolischen Welle die Curven 12 und 13 ganz überein, die eine von einem Pneumoniereconvalescenten mit 48, die andere von einem fiebernden Phthisiker mit 120 Pulsschlägen herrührend.

Die Erhebung ist, wie schon die Figuren 1—3 erkennen lassen, ganz verschieden stark ausgeprägt, aber sie bietet doch immer das Bild einer eigentlichen Welle, d. h. es handelt sich nicht um ein einfaches geradliniges Ansteigen, sondern deutlich um einen an- und einen absteigenden Schenkel. Ein einfaches Anschwellen der Vene durch den dauernden Zufluss bei erschwertem Abfluss des Blutes kann deshalb nicht der Grund des Phänomens sein.

Eine Abhängigkeit von der Grösse der dikroten Arterienwelle besteht augenscheinlich nicht; so fand sich die Venenwelle bei einem Nephritiker mit drahthartem Puls (Fig. 14) ebenso stark ausgebildet, als bei Anämischen oder Fiebernden mit deutlichem arteriellem Doppelschlag. Solche Beobachtungen sprechen direct gegen die Hypothese, dass die fragliche Erhebung Folge einer Compression der Cava durch die dikrote Anschwellung der Aorta sei.

Mit noch grösserer Bestimmtheit spricht gegen diese Auffassung das Auftreten desselben anakroten Pulses an der Leber; er kommt hier freilich selten, wohl nur bei langdauernder Stauung, zur Beobachtung, ist wenigstens selten so deutlich, dass er sich aufschreiben lässt. Fig. 15 zeigt oben die Jugularis-, unten die Leberpulsationen; in beiden Curven stimmen Hebungen und Senkungen ziemlich überein, nur tritt die präsystolische Welle in der unteren etwas früher auf, was vielleicht mit den Elasticitäts-Verhältnissen der Wandung zusammenhängt. Aehnliche, aber sehr viel deutlichere Bilder dieses Venenpulses finden sich bei A. Petit[1]); die dort gegebenen Curven

1) In Traité de Médec. v. Charcot, Bouchard, Brissand. Tom. V. p. 292.

sind einer Arbeit von Potain entlehnt, die mir im Original nicht zugängig war.

Mackenzie glaubt, dass die in Rede stehende Welle des Venenpulses von der Ventrikelcontraction herrühre; der Vorhof sei gegen Ende der Systole nahezu gefüllt, bei Insufficienz der Klappe trete diese Füllung noch früher ein, das führe zu Stauung in den Venen, und gleichzeitig bewirke das aus der Kammer zurückgeworfene Blut eine rückläufige Welle; es ist an sich nicht recht einzusehen, weshalb diese Ventrikelwelle bei geringer Insufficienz erst gegen Schluss der Systole auftreten soll, während sie bei totaler gleich zu Beginn erscheint; ausserdem scheinen mir Mackenzie's Curven, die in der That sehr gut ausgeführt sind und die Anerkennung, welche ihnen kürzlich in einem Referat von v. Noorden gespendet wird, wohl verdienen, nicht zwingend die ihnen vom Autor beigelegte Interpretation zu fordern. Man sieht häufig gegen Ende des fraglichen Anstiegs (mit a bezeichnet) noch eine kleine Zacke, die ihrerseits genau mit dem Beginn der Diastole zusammenfällt, so in einer Curve der Fig. 1, besonders deutlich an allen Curven der Fig. 13; ich möchte deshalb vermuthen, dass der erste, rein systolische Theil jener Ascension noch zu der vorausgehenden negativen Welle gehört, ihren zweiten Schenkel bildet, und dass erst mit jener Unterbrechung der Linie die eigentlich positive Welle beginnt. Dass dieser ansteigende Schenkel der negativen Welle, die der Vorhofdilatation entspricht, bei Mackenzie's Bildern viel deutlicher zum Ausdruck kommt, als bei den meisten anderen Autoren, dürfte doch einer gewissen Schleuderung seiner Apparate zuzuschreiben sein; die Excursionen sind eben im Allgemeinen grösser, als man sie mit Apparaten ohne Eigenschwingungen erhält.

Schliesslich komme ich durch Exclusion der übrigen zu den von François Franck betonten Momenten. Er legt den Hauptnachdruck auf die plötzliche Verminderung des negativen Druckes, der auf den Vorhof wirkt. Letzterer soll lediglich durch den elastischen Zug der Lungen während der Kammersystole gedehnt gehalten werden; wenn der Ventrikel erschlafft und sich, demselben Zug folgend, erweitert, muss der Vorhof natürlich wieder unter höheren Druck kommen, und nun soll sich die Elasticität seiner eigenen Wandung geltend machen und durch rasche Contraction jene kurzdauernde Druckvermehrung im Vorhofinnern und als weitere Folge das Anschwellen der Vene erzeugen.

Auch diesem Factor kommt wohl kein so grosser Einfluss zu; es geht das, wie mir scheint, aus dem Verhalten des Venenpulses in

Fällen von erheblicher Aenderung des auf dem Vorhof lastenden Druckes hervor. Grosse pleuritische Exsudate stehen nach Schreiber unter positivem Druck bis zu 30 mm Quecksilber; gerade in solchen Fällen sieht man den doppelschlägigen Venenpuls sehr deutlich ausgeprägt. Freilich folgt aus der Drucksteigerung in einer Pleurahöhle noch nicht, dass der intrathoracale Druck im selben Grade verändert sei; es kann z. B. die Thätigkeit der gesunden Seite allein bei der Inspiration noch einen negativen Druck von etwa 30 mm Hg erzeugen. Aber es ist doch mit Sicherheit anzunehmen, dass die ansaugende Wirkung, welche die elastische Lunge auf den Vorhof ausübt, durch ein grosses Pleuraexsudat zum mindesten erheblich beeinträchtigt wird.

Beweisender sind die Verhältnisse beim Pneumothorax, solange nicht durch Schwartenbildung die Pleurablätter unnachgiebig geworden sind. Hier kann die Elasticität der gesunden Lunge nur noch den Druck in dem gesunden Pleuraraum, nicht mehr den Gesammtthoraxdruck beeinflussen, da die Organe ausserhalb jenes Pleuraraumes dauernd unter Atmosphärendruck stehen. Im Gegensatz hierzu kann bei exsudativer Pericarditis der Druck innerhalb des Herzbeutels so weit steigen, dass er den negativen Druck in den Pleurahöhlen bei weitem überwiegt; hier wird natürlich die geringe Verminderung, welche der positive intrapericardiale Druck durch den Zug der Lungen erfährt, keinen Einfluss auf die passive Erweiterung des Vorhofes haben können. Und gerade bei dieser Krankheit hat man seit lange so deutlichen Venenpuls beobachtet, dass alle früheren Autoren geneigt waren, eine Tricuspidalinsufficienz als regelmässige Complication anzunehmen, bis Riegel zeigte, dass es sich nur um eine sonst ungewöhnliche Steigerung der normalen Venenpulsation handelt. Ein Beispiel eines derartig starken Venenpulses bei grossem Herzbeutelerguss ist Fig. 16. (Die steile herzsystolische Welle rührt von dem grossen schnellenden Arterienpuls her, dieser war die Folge einer schon seit lange bestehenden Aorteninsufficienz.) Auch die Curven, welche Riegel an den Jugularvenen von Thieren erhielt, denen er den intrapericardialen Druck durch Injection von Flüssigkeit bis auf 25—30 mm Hg steigerte, lassen jene diastolische Welle deutlich erkennen.

Dies Alles spricht dagegen, dass der auf dem Vorhof lastende Druck von wesentlichem Einfluss auf die Venenpulsationen ist.

Die Hauptbedeutung hat offenbar der andere, von Franck erst in zweiter Linie angeführte Factor, die Lageänderung der Herzbasis. Es handelt sich dabei wohl um eine Verschiebung in doppeltem Sinne; einmal um ein Hinaufrücken, weil die systolische Verkürzung

des Ventrikels in der Längsrichtung nachlässt, dann um ein mechanisches Zurücksinken des ganzen Herzens als Folge seiner Erschlaffung.

Ueber die Frage, ob die Atrioventriculargrenze sich beim normalen Menschen während der Systole verschiebt oder nicht, ist oben ausführlicher gesprochen worden. Wir müssen entschieden mit einer solchen Bewegung rechnen; und es ist nun in dem diastolischen Hinaufrücken der Herzbasis in der That ein Moment gegeben, welches eine Störung im Abfluss des Venenblutes, damit ein Anschwellen des Gefässes durch das nachfliessende Blut, und wohl auch das Auftreten einer eigentlichen rückläufigen Welle erklären kann. Daneben mag auch noch dadurch, dass das erschlaffende Herz einfach der Schwere folgend nach unten bezw. nach hinten sinkt, eine Erschütterung des Blutes im Vorhof und in den Venen erzeugt werden; sie würde aber doch nur eine kleine rasch vorübergehende Welle bewirken, wie sie allerdings von Fr. Franck angenommen wird; in der That aber handelt es sich um eine ganz grosse, den grössten Theil der Diastole füllende Welle, und deshalb ist diese letzte Ursache wohl nicht von grosser Bedeutung.

Man könnte vielleicht noch daran denken, den Grund für jene diastolische Welle in irgend welchen Bewegungen der Tricuspidalklappen zu suchen; aber auch diese Annahme ist nicht stichhaltig, denn nach den Untersuchungen der Leipziger Schule wissen wir, dass diese Klappe überhaupt nur geringe Lageveränderungen während Systole und Diastole erfährt, dass insbesondere von einer besonderen Spannung oder gar Vorbuchtung gegen den Vorhof keine Rede ist.

Sehr verlockend scheint es schliesslich, den Venenpuls und speciell die diastolische Erhebung in Analogie zu setzen zu der cardiopneumatischen Curve. So wie dort die Luft, sollte hier natürlich das Blut unter demselben Einfluss des Thoraxdruckes mit der Herzbewegung langsamer oder schneller ab- und zufliessen; in der That stimmen die drei Zacken der Luftcurve, wie sie von Martius[1]) gezeichnet werden, ganz überein mit den Erhebungen der Venen. Es ist aber klar, dass für die Venen jene leichten Druckschwankungen, die nur von der Volumänderung des Herzens abhängen, eine weit geringere Rolle spielen, als der viel stärkere Druckwechsel im Innern der Herzhöhlen; das Bestehen des Venenpulses bei offenem Thorax spricht eben absolut gegen jene Erklärung.

Einer besonderen Besprechung bedürfen noch die oben erwähnten Ausnahmefälle, in denen die diastolische Venenerhebung vor der

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIII.

dikroten Arterienwelle auftritt. Mir scheint am wahrscheinlichsten, dass es sich dabei nur um einen scheinbaren Unterschied handelt, dass die Welle zur selben Zeit beginnt, wie in den anderen Fällen, und dass der erste Theil der ansteigenden Linie durch die allmähliche Wiederanfüllung der Venen bedingt wird; bei der chronischen allgemeinen Stauung bleibt der rechte Vorhof immer mit Blut überfüllt, und auch seine Dilatation kann keinen neuen hinreichend grossen Platz schaffen, um alles bis zum Schluss der Ventrikelsystole nachfliessende Blut aufzunehmen; daher beobachtet man bereits gegen Ende der Systole wieder ein Anschwellen der Halsvenen, welches direct in die diastolische Welle übergeht.

Die Druckcurve des rechten Vorhofes zeigt kurz nach dem Semilunarklappenschluss eine erhebliche Einsenkung, welche durch die Ansaugung des Blutes nach dem Ventrikel hin bedingt wird. Die Existenz dieser Saugkraft des Ventrikels wurde früher viel bestritten, bis die Versuche von Goltz und Gaule[1]) ihr allgemeine Anerkennung verschafften; Fr. Franck hat weiterhin gezeigt, dass sie nur in einem kurzen Zeitabschnitt unmittelbar nach der Systole zu Stande kommt. Ob sie durch active Erweiterung der Ventrikel oder einfach durch die Elasticität der Herzwand entsteht, ist ebenso zweifelhaft wie für den Vorhof. Doch hält die Mehrzahl der Physiologen die letztere Art für wahrscheinlicher.

Es lag nahe, ein dieser Druckabnahme im Ventrikel und Vorhof entsprechendes Zusammensinken der Venen zu vermuthen und in den Venencurven nach einem derartigen Wellenthal zu suchen. Fast alle französischen Autoren stimmen auch darin überein, dass zu Beginn der Diastole ein solches Abfallen an der Venencurve deutlich zu erkennen sei, es schliesse sich unmittelbar an jene nur ganz kurze positive diastolische Welle an.

Wie schon gesagt, kann ich in der grossen Mehrzahl meiner Curven ein solches diastolisches Wellenthal nicht finden; der Abfall, der regelmässig auf den diastolischen Anstieg folgt, ist seiner Form und seiner Grösse nach lediglich als der absteigende Schenkel jener diastolischen Welle zu betrachten. Nur in verhältnissmässig wenigen Fällen (so in Fig. 9) ist dieser absteigende Schenkel länger als der aufsteigende, meist fällt dann sein erster Theil mehr steil, der zweite mehr allmählich ab. Hier kommt also in der That die diastolische Saugkraft des Ventrikels im Venenpuls zur Geltung, aber doch nur mittelbar; denn es pflanzt sich nicht etwa eine negative Welle in

---

1) Pflüger's Archiv. 1878.

die Vene hinein fort, sondern es handelt sich blos darum, dass die Druckerniedrigung im Ventrikel eine rasche Entleerung des Vorhofes und damit einen längere Zeit anhaltenden schnelleren Abfluss des Venenblutes bewirkt. — Derartige Curven erhielt ich besonders da, wo trotz beträchtlicher Ueberfüllung des Venensystems das Herz kräftig arbeitete, also namentlich auch eine erhöhte Saugwirkung entfaltete.

In der Regel schliesst sich an den absteigenden Schenkel der diastolischen Welle die präsystolische Erhebung. In vereinzelten Fällen, namentlich bei verlangsamtem Herzschlag, ist noch eine zweite diastolische Welle zwischen beiden eingeschaltet. Als Beispiel diene Fig. 17, sie rührt her von einem chlorotischen Mädchen, das nach einem Gallensteinanfall ausgesprochene Bradycardie zeigte. Auch an einigen Pulsen der Fig. 3 ist diese Welle deutlich zu sehen. Eine Erklärung für dieselbe kann ich nicht geben; dass es sich etwa nur um eine Nachschwingung der Venenwand handle, erscheint bei der geringen Elasticität an sich unwahrscheinlich, mit Sicherheit spricht hingegen die Form der Welle in Fig. 17, die von der vorausgehenden ersten diastolischen ganz wesentlich verschieden ist. Man könnte daran denken, dass bei so langsamem Pulsschlag ohne wesentliche Steigerung des Blutdruckes der Abfluss aus den Venen nicht ganz continuirlich sei und gegen das Ende der Diastole etwas nachlasse; dann wäre der ansteigende Schenkel der fraglichen Welle einfach als Ausdruck des allmählichen Anschwellens bei gleichmässigem Zufluss, der katakrote als Zeichen dieser Verminderung des Zuflusses aufzufassen; damit würde die Form der Welle, der gestreckte Verlauf und der geringe Abfall einigermaassen stimmen; die Welle wäre dann in Beziehung zu setzen zu Bildern, wie sie der letzte Puls in Curve 5 bietet; dort schliesst sich an die erste diastolische Welle eine gerade, leicht ansteigende Linie, offenbar entsprechend der gleichmässigen Füllung des Gefässes.

Auch Frey und Krehl[1]) geben an, bei langsamem Herzschlag an der Druckcurve des Vorhofes noch einen kleinen positiven Ausschlag nach Schluss der Kammercontraction zu erhalten, den sie nicht sicher deuten können und vorläufig als Folge von noch nicht weiter gekannter Thätigkeit der Kammer auffassen; mit der Vorhofcontraction soll er bestimmt nichts zu thun haben.

Vielleicht gehören auch die schon von Skoda angeführten mehrfachen diastolischen Venenpulse hierher, die er auf mehrfache Zu-

---

1) Du Bois' Archiv 1890.

sammenziehung des Vorhofes zurückführt. Letztere Erklärung erscheint freilich gerade gegenüber den Untersuchungen von Frey und Krehl zweifelhaft.

Es ist schliesslich ganz interessant, den Einfluss der Blutfülle auf die Grösse des Venenpulses zu studiren. Bei unregelmässigem Puls erkennt man leicht, dass die Grösse von Arterien- und Venenpuls im umgekehrten Verhältniss steht; dies zeigt sehr augenfällig die Curve 18. Da, wo die Pulse rasch auf einander folgen, sind die Erhebungen an den Arterien gering, zeigen zum Theil statt des raschen Anstiegs mit folgendem Abfall nur einen leichten Bogen; die zugehörigen Venenpulsationen sind sehr beträchtlich; dagegen sieht man nach den längeren Pausen, welche gelegentlich auftreten, regelmässig grossen Arterien- und ganz kleinen Venenpuls. Offenbar ist im letzteren Fall die Hauptmasse des Blutes aus dem Vorhof in den völlig erweiterten Ventrikel abgelaufen, während im ersteren besonders dann, wenn die Vorhofcontraction unmittelbar nach der vorausgehenden Kammersystole erfolgt, noch fast alles Blut im Vorhof sich befindet; naturgemäss muss dann die in die Venen zurückgeworfene Blutmenge sehr reichlich sein.

Frey und Krehl sahen beim Thier auch verfrühte Kammersystole eintreten, so dass Kammer- und Vorkammercontraction gleichzeitig eintraten, die Steigerung des Vorhofs- bezw. Venendruckes also scheinbar von der Kammerthätigkeit abhängt.

Am Krankenbett konnte ich dieses Verhalten in Fällen deutlicher Compensationsstörung niemals beobachten; auch bei ganz rascher Schlagfolge fängt die Zusammenziehung des Vorhofes immer deutlich vor der des Ventrikels an.

Systolische Pulse.

Eine weit grössere klinische Bedeutung als die bisher besprochenen Formen der Venenpulsationen haben die gleichzeitig mit dem Carotispulse auftretenden. Man hat sie als systolischen, positiven, pathologischen oder echten Venenpuls jenem anderen, dem präsystolischen, negativen, normalen, falschen Venenpuls oder den Undulationen gegenübergestellt.

Die Unterscheidung ist in den meisten Fällen leicht; sie lässt sich gewöhnlich mittelst des aufgelegten Fingers, deutlicher mittelst mit Wachs aufgeklebter Papierfähnchen, durch Vergleich mit dem Carotispuls oder dem Spitzenstoss ganz sicher ausführen. In schwierigen Fällen, besonders bei sehr rascher Schlagfolge, kommt man hiermit aber gelegentlich nicht aus; dann kann allein die graphische

Untersuchung Klarheit schaffen. In der Regel ist die Pulsation viel ausgiebiger und intensiver als bei dem präsystolischen Puls, es ist auch der Versuch gemacht worden, statt des normalen und pathologischen einfach kleinen und grossen Venenpuls zu unterscheiden. Doch ist diese Differenz keineswegs stichhaltig, häufig schwellen beim ersteren die Venen bis zur selben Grösse an. Eine Zeit lang hat die Frage nach der Form dieser Pulsationen den Gegenstand eines recht lebhaft geführten wissenschaftlichen Streites gebildet. Bamberger und Geigel behaupteten, dass sie im Gegensatz zum Arterienpuls anakrot sei, Friedreich bestritt, dass dies regelmässig der Fall sei; der Puls sei bald anadikrot, bald monokrot, bald katadikrot; Ursache des verschiedenartigen Verhaltens sei die wechselnde Stärke der Vorhof- und Ventrikelcontraction und des Tonus der Venenwand.

In den neueren Darstellungen wird die Form des positiven Venenpulses zumeist entsprechend den Bamberger'schen Curven gegeben; dass er auch die entgegengesetzte Form haben kann, wird gewöhnlich nur beiläufig erwähnt (so in Eichhorst's Lehrbuch der physikalischen Untersuchungsmethode), theils ganz übergangen, wie in den neuesten französischen Lehrbüchern von Petit und von Laveran-Teissier.

Auch ich fand in der grösseren Zahl der Fälle Curven vom Bamberger'schen Typus. Man erkennt gewöhnlich mehr oder minder gut 3 Wellen, eine kleine präsystolische, dann eine steil aufsteigende zumeist grosse genau systolische, und nach dieser oft eine weitere, welche die zweite an Grösse noch übertreffen kann. Sehr deutlich sieht man diese 3 Wellen auf Figur 19; sie stammt von einem Pat. mit Mitralstenose und relativer, aber lange Zeit bestehender Tricuspidalinsufficienz. Die ungewöhnliche Grösse der Ausschläge rührt davon her, dass sie, bevor mir die Hürthle'schen Apparate zur Verfügung standen, mit den alten Marey'schen Trommeln gezeichnet wurde.

Die Interpretation macht hier keine Schwierigkeit; offenbar ist die präsystolische Zacke durch Vorhof, die systolische durch Ventrikelcontraction bedingt, die dritte fällt zusammen mit dem Ende der Systole und ist wohl analog der diastolischen Welle des physiologischen Venenpulses durch das Hinaufrücken der Herzbasis zu erklären. Auf diesen letzten Anstieg folgt ein sehr steiler Abfall, der wohl naturgemäss auf die Diastole des Ventrikels zurückzuführen ist. Das Sphygmogramm stimmt der Form nach nahezu überein mit gewissen Formen der physiologischen Venenpulse, wie solche in Figur 2

und 4 wiedergegeben sind; die Anzahl der Wellen und die Zeit ihres Eintrittes ist dieselbe; der Unterschied liegt lediglich darin, dass die höchste Erhebung dort in die Präsystole, hier in die Systole, bezw. den Beginn der Diastole, der steile Abfall dort in die Systole, hier in die Diastole fällt.

Eine Aenderung im Pulsbild entsteht, wenn die diastolische Welle nicht oder nur schwach zum Ausdruck kommt; dann macht sich sogleich mit dem Beginn der Herzerschlaffung die diastolische Saugkraft des Ventrikels geltend, und dementsprechend erfolgt der plötzliche Venencollaps gleichzeitig mit dem zweiten Herzton, d. i. mit dem Einsinken des Spitzenstosses; man sieht dies Verhalten ganz gut an Figur 20; hier ist nur zu beachten, dass an der Arteriencurve die kurz auf den Gipfel folgende Einsenkung nicht etwa das Wellenthal vor der dikroten Welle, sondern eine stark ausgebildete Elasticitätsschwankung darstellt — die Curve stammt von einer Greisin mit Herzhypertrophie und sehr starker Arteriosklerose —, dass deshalb das Ende der Systole hier vielmehr an dem Abfallen des Arterienpulses von der plateau-ähnlichen längeren Erhebung bezeichnet ist (an der 3. Marke im letzten Puls). Bei gut ausgebildetem Spitzenstoss können diese Pulse, besonders wenn die Vorhofzacke ebenfalls gering entwickelt ist, fast ganz mit der Spitzenstosscurve identisch erscheinen, so in Figur 21, von derselben Kranken wie Figur 20 herrührend, aber zur Zeit rascherer Herzthätigkeit gezeichnet; hier stellt die obere Curve die des Spitzenstosses, die untere die der Jugularvene dar.

An der Mehrzahl der hierher gehörigen Venenpulsbilder fällt auf, dass, abgesehen von der präsystolischen und der oben behandelten diastolischen Zacke, eine doppelte systolische Erhebung zu sehen ist, vgl. Fig. 20 und 21 und besonders Fig. 22 (Fall von Jahre lang bestehender Mitralstenose und Tricuspidalinsufficienz). Gewöhnlich ist die erste dieser beiden systolischen Zacken steiler und spitziger, die zweite oft höher. Diese Sattelbildung im systolischen Theil wird schon in der ersten Bamberger'schen Arbeit erwähnt; Bamberger glaubt, dass sie zu Stande kommt durch eine nochmalige rasche Drucksteigerung in der Kammer, wie sie etwa durch Contraction der Papillarmuskeln kurz vor dem Ende der Systole erzeugt werden könne. Doch vermuthet er daneben, dass auch Eigenschwingungen der Registrirungsapparate an der Entstehung dieser Sattelbildung betheiligt seien. Friedreich will die letztere Ursache allein gelten lassen. Zunächst liegt die Annahme nahe, dass die erste Zacke nur von der darunterliegenden Arterie mitgetheilt sei, ähnlich wie der

urze systolische Anstieg der physiologischen Venenpulse. Dem wider-)richt aber einmal das Bestehen beider Zacken auch in Fällen von anz kleinem Arterienpuls, und dann das Auftreten desselben systo-schen Doppelschlages am Leberpuls; so zeigt Fig. 23 (vom selben :ranken wie Fig. 22) in der oberen Reihe den Puls der Leber, in er unteren den der Jugularis, beide stimmen in den Details ganz berein, nur schwankt das Verhältniss der Grösse beider Zacken in en entsprechenden Pulsen, was sich aus geringen, von der Respiration bhängigen Aenderungen der Aufnahmebedingungen leicht erklärt.

Der systolische Doppelschlag könnte weiter so erklärt werden, ass nur die erste Zacke Folge der Rückflusswelle, dass dagegen die weite einfach der Ausdruck der zunehmenden Venenfüllung sei, relche durch den Zufluss von der Peripherie her bedingt wird. Aber ierzu ist die Erhebung zu steil, und vor Allem wäre die Umkehr er Linie auf der Höhe nicht erklärt, — der eigentliche Abfall eginnt ja erst mit oder kurz nach dem Ende des absteigenden chenkels. Gegen eine dikrote Welle, wie sie ja auftreten könnte, renn der Rückfluss des Blutes nur während des ersten Theiles der ;ystole stattfände, spricht ihre Form und ihre Grösse; sie ist, wie 'ig. 20 und 21 zeigen, oft höher und länger als die primäre Welle; n eine Reflexwelle von den Capillaren her ist bei der schlaffen 'enenwand auch kaum zu denken, auch würden dann die Curven er Leber- und der Halsvenen kaum diese Uebereinstimmung zeigen.

Mir scheint am wahrscheinlichsten, dass der Doppelschlag der usdruck des Druckverlaufes in der Kammer ist. Bei stets offener 'ricuspidalis mündet ja die Vene wie ein Manometer in den Ven-rikel ein, und bei der geringen Elasticität ihrer Wandungen dürfte las Sphygmogramm dem Tonogramm nahezu entsprechen, zum min-lesten wird Hebung und Senkung beider Curven übereinstimmen.)urch den zwischenliegenden Vorhof werden die Druckunterschiede ıatürlich verringert, doch scheint bei der starken Ueberstauung des 'enensystems, um die es sich in allen solchen Fällen handelt, die Elasticität des Vorhofes bedeutend beeinträchtigt zu sein, auch sein Contractionsvermögen nimmt ja, wie unten zu besprechen ist, oft rasch ıb. Nun stimmt die Form der Venencurven ganz deutlich überein nit den Curven, die Hürthle[1]) neuerdings mittelst ganz feiner Appa-ate vom Druckablauf im Ventrikel giebt. Er findet, im Gegensatz u v. Frey, nicht eine gleichmässig an- und absteigende Linie, son-lern eine Art Plateau; die Höhe dieses Plateaus wird aber nur selten

1) Pflüger's Archiv. Bd. IL.

durch eine horizontale Linie dargestellt, sie ist, je nach dem Widerstand, gegen den die Kammer arbeitet, bald leicht abfallend, bald leicht ansteigend und zeigt ganz gewöhnlich 2—3 kleinere Erhebungen; das ganze Bild gleicht, wie gesagt, auffallend unseren Venenpulscurven.

Der alte von Friedreich erhobene Einwurf, die ganze Sattelbildung sei einfach durch Schleuderung der Apparate bedingt, bedarf nur weniger Worte der Erwiderung. Die Schleuderung ist an unseren heutigen Apparaten auf ein Minimum reducirt, bei guter Handhabung arbeiten die Hürthle'schen Kapseln sogar nachweislich ohne Schleuderung. Beweisender noch ist das Auftreten derselben Sattelbildungen an den Leberpulsen; hier sind die Ausschläge meistens so klein, so wenig heftig, dass eine „Schleuderung" ausgeschlossen erscheint.

Die bis jetzt mitgetheilten systolischen Venenpulse zeigen sämmtlich einen mehr oder weniger raschen Anstieg und steilen Abfall. Das Bild ändert sich, sobald der Vorhof sich nicht mehr contrahirt; und diese Lähmung des Vorhofes scheint bei Tricuspidalinsufficienz gar nicht selten zu sein, ich muss sie wenigstens nach meinen Curven für nahezu die Hälfte der Fälle annehmen.

Schon in Fig. 21 fehlt an einigen Pulsen die anakrote Vorhofzacke; hier hat die Venenerhebung eben ganz die Form des Kammerdruckpulses, d. h. etwa gleich steilen Anstieg und Abfall, dazwischen eine annähernd horizontale Linie. Eine Variation dieser Form zeigen die Venenpulsbilder in Fig. 22. Hier ist die anakrote Form leidlich gewahrt, und man könnte z. B. beim zweiten Puls die der systolischen Zacke vorausgehende Erhebung für die präsystolische Vorhofzacke halten. Dem widerspricht aber das Verhalten dieser Zacke bei den einzelnen ungleichmässigen Herzschlägen; wenn zwischen zwei Pulsen eine grössere Pause eintritt, so erfolgt dieser Anstieg regelmässig unmittelbar nach dem diastolischen Abfall, sein Abstand von der folgenden Ventrikelwelle wechselt. Er gehört demnach nicht zum folgenden, sondern zum vorausgehenden Puls und stellt wohl nur den zweiten Schenkel der negativen diastolischen Welle dar.

Die Form dieser rein systolischen Kammerpulse wechselt sehr. Sie hängt offenbar wesentlich ab vom Verlauf des Druckes in der Kammer während der Systole. Gerade bei Tricuspidalinsufficienz, wo der Ventrikelinhalt aus zwei Ostien entweichen kann, steigt der Ventrikeldruck, wie es scheint, oft rasch zu grosser Höhe an, um zunächst fast ebenso schnell wieder abzufallen, und erst gegen Ende der Systole, wenn der Widerstand in den gefüllten Venen und Arterien bereits grösser wird, mehr allmählich abzusinken. In diesen Fällen gleicht der Venenpuls fast ganz dem der Arterien, so in Figur 24

(Mitralstenose). Hier könnte man in der That glauben, es sei der arterielle Puls, der nur auf die Vene übertragen sei; die beiden Erhebungen des Venenpulses stimmen zeitlich ganz überein mit der primären und dikroten Elevation der Arterien. Doch zeigt nähere Betrachtung, dass die Grösse der beiden Pulse zu verschieden ist; ganz kleinen arteriellen entsprechen grosse venöse Pulse. Es war auch leicht, sich an der Kranken zu überzeugen, dass die Pulsation der Vene angehörte; die Jugularis interna war fingerdick angeschwollen, man konnte sie bequem mit 2 Fingern von den Seiten her betasten und fühlte dann deutlich die systolische Erweiterung der Vene (im Gegensatz zu dem nur nach oben gerichteten Stoss, welchen die mitgetheilte Pulsation zeigen müsste); wenn man die Vene comprimirte, hörte die Pulsation oberhalb auf; Letzteres wäre natürlich nicht der Fall, wenn die Bewegung nur fortgeleitet wäre. Dieselbe Form bietet der Venenpuls in einem anderen Fall von Mitralstenose (Fig. 25), in dem trotz des sehr starken Spitzenstosses der Arterienpuls so klein war, dass ein Aufzeichnen desselben nicht möglich war.

In einem dritten Fall von Mitralstenose (Fig. 26), der den beiden vorigen im klinischen Verhalten sonst ganz ähnlich war, wo der Venenpuls ebenso plötzlich anstieg, weicht die Curve wieder durch die gut ausgebildete Plateauform ab. Sie zeigt im Uebrigen recht gut, wie hier und da, aber nicht regelmässig, bei etwas längerer Pause zwischen zwei Pulsen die Vorhofzacke wieder deutlich zum Ausdruck kommt. Es handelt sich demnach nicht um ein Verdecken der Vorhofswelle infolge der schnellen Herzaction, sondern um einen wirklichen Ausfall derselben.

Figur 27 stammt von einem Tabeskranken mit starker Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses, die wegen gleichzeitig bestehender anderer Erscheinungen auf eine Reizung des Sympathicus bezogen wurden. Man sieht hier sehr schön alle Formen des systolischen Venenpulses in buntem Durcheinander, dabei auch deutlich den Gegensatz in der Grösse zwischen Arterien- und Venenpulsen.

Man hat vielfach die Frage erörtert, unter welchen Bedingungen der systolische Venenpuls entstehen könne.

Sicher und auch von fast allen Autoren zugegeben ist das Eine, dass die Jugularvenenklappen schlussunfähig sein müssen, wenn der Puls in der Jugularis interna beobachtet wird. Natürlich muss auch durch die geschlossenen Klappen hindurch eine Erschütterung fortgeleitet werden können; aber an einem so schlaffen Rohr, wie es

doch die Venen darstellen, kann eine solche Erschütterung jedenfalls nur, wenn sie sehr heftig ist, überhaupt zur Geltung kommen, und sie könnte weiter nur eine Oscillation der Wand, kaum eine solche Wellenlinie bewirken, wie sie thatsächlich beobachtet wird.

Die Hauptfrage ist aber, ob der systolische Puls nur bei Insufficienz der Tricuspidalklappe vorkommt, ob er als diagnostisches Kennzeichen dieser Insufficienz verwerthet werden kann. Hier ist dieselbe Betrachtung wie oben bei Besprechung der systolischen Welle des normalen Venenpulses maassgebend. Wir wissen jetzt, dass die Segel der Klappe während der Systole nicht gespannt sind und sich nur mit den Rändern berühren, dass sie sich vielmehr mit der Fläche aneinanderlegen; dadurch ist eine Fortleitung der Ventrikelbewegung auf die venöse Blutsäule natürlich unmöglich.

Man kann sich allerdings leicht vorstellen, dass bei der allmählichen Dehnung des rechten Ventrikels ein Stadium erreicht wird, in welchem das Ostium durch den umgebenden Muskelring nicht mehr verengert wird, in dem sich die Klappen aber noch eben aneinanderlegen und den Verschluss bilden. Dann wird die gespannte Klappenmembran aber wiederum nur kurze Stösse auf die Blutmenge im Vorhof ausüben, höchstens Oscillationen, aber nicht jene ausgiebigen, zum Theil ziemlich langsam verlaufenden Hebungen und Senkungen bewirken; sie würde sich verhalten wie eine stark gespannte Membran am Registrirapparat, welche die feineren Schwankungen unterdrückt.

Der Hauptbeweis dafür, dass der präsystolische Venenpuls nur bei Tricuspidalinsufficienz zu Stande kommt, seint mir in dem Wechsel des klinischen Verhaltens zu liegen. Bei einer Anzahl von Kranken bleibt die Erscheinung unverändert Monate und Jahre lang bestehen; bei der grossen Mehrzahl wird sie nur zur Zeit hochgradiger Störung der Herzthätigkeit beobachtet, oft nur kurz vor dem Tode; häufig sieht man sie sehr deutlich bei Kranken, die mit Compensationsstörungen in das Spital kommen; nach einem oder einigen Tagen Bettruhe ist sie völlig verschwunden. Ich habe diesen Wechsel oft gesehen, aber es war immer so, dass der Venenpuls am einen Tage ganz deutlich bestand und am anderen fehlte, nie konnte ich ein allmähliches Verschwinden beobachten. Dies weist entschieden darauf hin, dass es sich um eine wesentliche Aenderung im Herzmechanismus, nicht um eine mehr oder minder ausgeprägte Schwäche handelt.

Friedreich führt eine Reihe von Fällen an, die bei systolischem Venenpuls ganz reine Herztöne hatten; er möchte hier aus dem Mangel des systolischen Geräusches über der Tricuspidalis auf die Schlussfähigkeit dieser Klappe schliessen. Dieser Beweis wird

heutzutage, wo wir den Geräuschen im Allgemeinen weniger diagnostischen Werth beilegen und jedenfalls wissen, dass sie nicht selten bei notorischen Klappenfehlern ganz fehlen, kaum viel Anklang finden. Er dürfte am wenigsten für die Tricuspidalklappe zulässig sein, deren Lichtung bei mangelhafter Muskelcontraction kaum viel enger als der sich zusammenziehende Ventrikel sein wird.

Die Entstehung der Tricuspidalinsufficienz hängt natürlich lediglich von einer Ueberdehnung und Erschlaffung des rechten Ventrikels ab; gleichgültig bleibt, ob der Grund der Ueberstauung im linken Herzen oder im Lungenkreislauf liegt. Die von mir untersuchten Fälle betrafen etwa zu gleichen Theilen Kranke mit Mitralfehlern und solche mit einfacher Herzhypertrophie infolge von Nephritis, Arteriosklerose, Emphysem, auch idiopathischer Hypertrophie. Gegenüber Fräntzel, der einen selbstbeobachteten Fall von Venenpuls bei Lungenemphysem ohne Mitralfehler als Rarität beschreibt und in der Literatur nur noch einen von Traube erwähnten finden kann, muss ich nach dem hiesigen Material behaupten, dass diese Complication gar nicht selten ist. Uebrigens beziehen sich auch mehrere der Mackenzie'schen hierhergehörigen Curven auf derartige Fälle.

Echter systolischer Venenpuls kommt offenbar auch ohne das Bestehen irgend welchen Circulationshindernisses vor; wenn bei abnormer Beschleunigung des Herzschlages der rechte Ventrikel nicht Zeit genug hat, sich ganz zu entleeren, wird ebenso wie bei einem Strömungshinderniss im kleinen Kreislauf infolge Ueberfüllung und Dehnung der Wand die Tricuspidalis nicht mehr schliessen. Auf diese Weise dürfte der Venenpuls bei dem oben angeführten Tabeskranken mit Tachycardie, dann der bei Basedow'scher Krankheit und ähnlichen Tachycardieformen vorkommende zu erklären sein.

Ueber die Bedeutung der relativen Tricuspidalinsufficienz für den Gesammtorganismus findet man ganz verschiedene Ansichten. Meist wird sie als Folge einer schweren Kreislaufstörung angesehen, die an sich ein neues Hinderniss setzt, nämlich die Stauung noch weiter rückwärts nach den Körpervenen zu fortpflanzt. Einige Autoren, so Adams, Stokes, Gibson, finden aber gerade in dem leichten Eintreten der Tricuspidalinsufficienz eine günstige Einrichtung, sie soll wie ein Sicherheitsventil den rechten Ventrikel und den kleinen Kreislauf entlasten. Auch Fr. Franck neigt dieser Auffassung zu, er sagt geradezu, dass gelegentlich nach Digitalisgebrauch mit dem Aufhören der Tricuspidalinsufficienz schwere Erscheinungen von Lungenapoplexie auftreten. — Trotzdem dürfte in der Praxis das

Verschwinden des systolischen Venenpulses auch ferner als signum boni ominis angesprochen werden.

Natürlich kommt der Venenpuls am häufigsten an den Jugularvenen zur Wahrnehmung. Dass er nicht in jedem Fall von Tricuspidalinsufficienz hier auftritt, hat schon Friedreich an mehreren Kranken zeigen können, bei denen der Klappenfehler durch Pulsation der Leber sichergestellt war; es hängt dies eben davon ab, ob die Halsvenenklappen noch schliessen. Freilich scheinen sie ganz gewöhnlich lange vor der Vorhofsklappe schlussunfähig zu werden. In Fällen von sehr starkem venösem Puls kann man auch an entfernteren Venen die Volumschwankungen sehen und fühlen. Speciell an der Cruralvene kommt dies nicht ganz selten vor; es würde wohl noch öfter beobachtet werden, wenn es nicht häufig durch starkes Oedem verdeckt würde. Indessen konnte ich nur in einem Fall eine Curve von der V. cruralis erhalten, deren Einzelheiten mit dem Jugularvenenpuls deutlich übereinstimmten; auch in diesem Falle bestand nur Herzhypertrophie mit Emphysem, kein Klappenfehler. An Gesichts- und Armvenen sah ich den Venenpuls nie, dagegen häufig an kleinen Venen in der Gegend des Manubrium, die nach kurzem Verlauf in die Jugularis einmünden.

Ueber den pulsirenden Venen hört man zuweilen einen lauten, aber tiefen und auffallend dumpfen Ton; ich konnte ihn aber nur in solchen Fällen wahrnehmen, in denen die Curve einen sehr steilen Anstieg zeigte, fast immer fehlte die Vorhofzacke. Dass dieser Ton nicht von der Arterie her fortgeleitet werde, wurde besonders in solchen Fällen deutlich, in denen der Carotispuls sehr klein und weich war, vor Allem bei Mitralstenosen. Er entsprach, wenn der Vergleich zwischen Schall- und Tasteindruck erlaubt ist, dem Anschlag, welchen der aufgelegte Finger bei jedem Puls fühlte; dieser Anschlag war zwar ebenso plötzlich, wie der einer klopfenden Arterie, aber es war doch ein viel weicheres Gefühl, es verschwand nicht so schnell wie das über der Arterie, der eigentliche Schlag ging in ein ganz kurzes Schwirren über. In einigen der hierher gehörigen Fälle erwiesen sich die Jugularklappen zwar bei der Section intact, einmal konnte auch demonstrirt werden, dass sich von der Hohlvene her das Blut nicht über den Klappenring nach oben drängen liess, trotzdem glaube ich als sicher ansehen zu können, dass diese intra vitam schlussunfähig war; die kräftige Pulsation der daumendicken Gefässe liess sich sonst doch nicht erklären. Der Ton war keineswegs über den Klappen lauter als an anderen Stellen der Vene, ebenso fühlte man den Anschlag in ganzer Ausdehnung ihres Ver-

aufs gleich stark; ich halte jenen Ton deshalb für den Effect der lötzlichen Spannung der vorher schlaffen Venenwand und möchte hn nicht mit dem Bamberger'schen Jugularklappenton identiiciren; letzterer soll ja nach Friedreich gerade bei schliessender 'enenklappe, beim blossen Bulbuspuls vorkommen.

Schreiber[1]), der seine Untersuchungen über Venentöne hauptächlich an den Cruralgefässen anstellte, lässt die Frage offen, ob lie systolischen Venentöne in der Wand oder in der gespannten Klappe entstehen; für meinen Fall scheint der letztere Modus sicher.

Bei einer Patientin — die Curve 26 stammt von ihr — hörte nan häufig bei einem Herzschlag drei leise Töne über der Vene, ffenbar waren es jene Pulse, in denen auch die Vorhofcontraction leutlich zur Geltung kam, die beiden ersten Töne waren annähernd gleichlaut und fielen in die Zeit des ersten Tones — ob der erste räsystolisch war, liess sich durch das Gefühl bei der schnellen Herzction nicht feststellen —, der dritte wäre isochron dem zweiten Herzon; er war vermuthlich von der Aortenklappe her fortgeleitet, möglich väre freilich, dass er in der Venenwand bei der raschen Entspannung gebildet wurde.

Von Arterien mitgetheilte Pulsationen.

Die meisten Lehrbücher betonen bei der Besprechung des systoischen Venenpulses, dass man sich hüten müsse, ihn mit Bewegungen in den Venen zu verwechseln, welche diesen nur von den anliegenden Arterien mitgetheilt werden. Als Unterscheidungsmerkmale sind bekannt zunächst die Art des Pulses, der hier wie der Arterienpuls ein kürzeres Ansteigen und ein langsames Abfallen zeige, ferner sein Verhalten bei Compression der Vene in der Mitte ihres Verlaufes am Halse; hierbei soll die Pulsation im unteren Teil aufhören, im oberen, ler sich natürlich mit Blut stark füllt, um so deutlicher werden. Diese Kennzeichen haben sicher Geltung für die in Rede stehende Art der mitgetheilten Bewegungen; ich glaube aber, dass ein solcher Venenpuls nur ganz selten zur Beobachtung kommt, wenigstens, wenn man darauf achtet, ob in der That nur die Vene selbst und nicht lie ganze Umgebung an- und abschwillt. Ich habe nur in einem Fall eine solche Bewegung am Bulbus gesehen, die ohne jene Hülfsmittel mit echtem Venenpuls verwechselt werden musste; es war eine Typhuskranke mit starker Ueberfüllung der Venen. Am Bulbus sah man doppelschlägige Pulsation, die beim Druck auf die Vene oberhalb deutlich schwächer wurde, allerdings nicht ganz aufhörte;

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXVIII.

ich dachte zunächst, es handle sich um einen Fall der Art, wie sie Eichhorst[1]) erwähnt, bei denen die Dikrotie Folge des dikroten Arterienpulses ist. Die Aufzeichnung (Fig. 28) ergab, dass die eine Welle in der That systolisch und offenbar von der Carotis mitgetheilt war, dass die zweite sich aber zusammensetzte aus einer ganz kurzen diastolischen Erhebung, der sofort eine weit grössere folgte; letztere war wohl die gewöhnliche präsystolische Vorhofswelle, erstere vielleicht Folge der dikroten Arterienerhebung, vielleicht freilich auch gewöhnliche diastolische Welle des normalen Venenpulses; das eigenthümliche Aussehen der Curve wurde augenscheinlich mit dadurch bedingt, dass die Vorhofcontraction früher als in der Regel vor der des Ventrikels erfolgte; es wäre somit ein Bild wie es vom Galopprhythmus beschrieben wird; am Herzen waren freilich nur zwei Töne zu hören.

Dagegen sah ich einige Male eine andere Form von Venenpuls, dessen Entstehungsursache wohl auch in der Arterie zu suchen ist; sie unterscheidet sich in der Regel von allen anderen venösen Pulsationen durch die langsame Art des Ablaufs der Welle; man sieht an der Jugul. externa, viel undeutlicher an der interna, eine Anschwellung, die sich ganz langsam, etwa wie eine peristaltische Welle am Kaninchendarm nach oben fortpflanzt; der Collaps tritt dagegen am ganzen Verlauf der Vene gleichzeitig ein, hier fehlt für das blosse Auge jede sichtbare Aehnlichkeit mit einer peristaltischen Welle. Man kann nun genau dieselbe Erscheinung des langsamen, allmählich sich fortpflanzenden Anstiegs und des raschen Zusammensinkens leicht erzeugen, wenn man eine mittelstark gefüllte Halsvene unten comprimirt. Ich sah diese Art der Volumsschwankung an den Halsvenen bei mehreren Kranken mit vergrösserten seitlichen Schilddrüsenlappen, dann bei einigen ohne wahrnehmbaren Tumor in dieser Gegend, aber mit sehr oberflächlich liegender, stark pulsirender Carotis; die Vermuthung liegt nahe, dass in diesen Fällen die systolisch erweiterte Arterie einen Druck auf die Vene ausübt, sie gegen die Clavicula oder das straffe subclaviculäre Bindegewebe anpresst und so vorübergehend den Blutabfluss hemmt.

In einem Fall mit sehr grosser Struma und ganz auffallend grossem und schnellendem Puls war dieser Venenpuls gleichfalls sehr gross, so dass er anfänglich für einen echten systolischen Tricuspidalpuls gehalten wurde. Die Jugularvenen waren stark gefüllt, über daumendick; wenn man sie im oberen Theil comprimirte, wurde die Pulsation unterhalb zuerst viel deutlicher; mit dem besseren

1) Physikalische Untersuchungsmethoden. II. S. 108.

rvortreten der Bewegung schwoll aber die Vene ab, während sie i echter Tricuspidalinsufficienz eher zugenommen haben müsste; i dauerndem Druck collabirte sie mehr und mehr, und nun nahm › Pulsation im selben Maasse ab, um zuletzt fast ganz zu ver-rwinden. Genaue Beobachtung zeigte auch, dass sich die Welle rhältnissmässig langsam nach oben hin verbreitete; hiermit war es ır, dass die Pulsation in die hier besprochene Gruppe gehöre, auf-lig blieb nur der steile Anstieg und die Grösse der Erhebung. g. 29a und b zeigen die Curven von Carotis und Jugularis, beide ichzeitig mit dem Spitzenstoss gezeichnet; dass die steile Ascen-n der Vene nicht etwa direct mitgetheilt sei von der anliegenden terie, wurde deutlich, sowie man mit dem Aufnahmetrichter einen ırkeren Druck ausübte; dann nahm ihre Grösse alsbald bedeutend und blieb ganz klein, auch wenn der Trichter noch sicher der lsirenden Carotis auflag.

Bei einem anderen hierher gehörigen Fall von Bleiniere mit chgradigem Arterienatherom imponirte eine Pulsation am Hals zu-chst als echter Tricuspidalvenenpuls. Die Curve (Fig. 30) zeigte er, dass die der Vorhofszacke folgende Haupterhebung erst eine eile nach dem Beginn der Carotiswelle auftrat, ein Verhalten, das › Tricuspidalpulse nicht aufweisen. Nähere Untersuchung ergab, ss der freilich sehr grosse Venenpuls sich viel langsamer als ge-hnlich nach oben hin fortpflanze, dass er bei Compression der ne oben am Hals im unteren Abschnitt zwar deutlicher aber viel einer wurde. Bei der Herstellung der Curve war der Trichter f die Jugularvene etwa in der Mitte des Halses aufgesetzt worden, erdurch erklärte sich das verspätete Eintreten der Erhebung, wäh-nd der Collaps (der häufig von einer weiteren diastolischen Welle folgt war) genau mit der Diastole eintrat.

In dem angegebenen Verhalten bei Compression der Vene in rem oberen Theil — dass die Pulsation des unteren Abschnittes ntlicher wird, aber die Vene stark collabirt — möchte ich das esentliche Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Tricuspidalpuls d gegenüber der direct von der Arterie fortgeleiteten Pulsation kennen. Man kann gelegentlich, wie wir in Fig. 29b, sehr deutlich hen, wie die ersten Pulse nach Application des Trichters sehr gross ıd deutlich ausfallen, wie aber ihre Grösse schon nach 4—5 Herz-hlägen ganz erheblich abnimmt; auf dieser geringeren Höhe pflegen e Curven dann auch weiterhin zu bleiben.

In fast allen Fällen dieser Art fühlt man bei leisem Betasten r pulsirenden Venen ein feines Schwirren, das bei einigermaassen

stärkerem Druck meist rasch abnimmt; der Grund ist offenbar der, dass die Vene durch Finger und Carotis leicht comprimirt wird und dass an dieser verengten Stelle die Stenosenwirbel entstehen; stärkerer Druck hemmt wohl die Blutbewegung gleich zu sehr. Am deutlichsten zeigte die Erscheinung ein Fall von Basedow'scher Krankheit, bei dem das Schwirren aber nur oberhalb der Struma über der linken Jugularis interna bestand, an den Jugulargruben nicht deutlich war. Dem Schwirren entsprach jedesmal ein Geräusch; auch bei jener Basedow-Kranken hörte man das Geräusch am lautesten über der linken Jugularis, nicht über der Struma.

Diastolischer Venencollaps.

Als eine besondere Form des Venenpulses bleibt noch zu besprechen der diastolische Venencollaps. Die Erscheinung wurde zuerst von Friedreich[1]) studirt. Er fand sie bei schwieliger Verwachsung des Herzbeutels mit seiner Umgebung. Seine Fälle zeigten gleichzeitig starke systolische Einziehung der Brustwand in der ganzen Herzgegend mit plötzlicher diastolischer Erweiterung. Friedreich findet nun in dieser plötzlichen Vergrösserung des Thoraxraumes den Grund für eine stärkere Ansaugung nach dem Thoraxinnern hin, welche eine rasche Entleerung der Halsvenen zur Folge hat; übrigens möchte er dem Zurückschnellen des Zwerchfelles noch grösseren Einfluss auf die Druckverminderung im Brustraum beimessen, als dem Zurückschnellen der vorderen Brustwand.

Diese Friedreich'sche Lehre vom diastolischen Collaps der Halsvenen bei schwieliger Mediastinitis ist seither vielfach bestätigt worden, und das Symptom wird in allen Lehrbüchern als charakteristisch für jene Krankheit angeführt. Ueber seinen diagnostischen Werth finden sich jedoch nur vereinzelte Angaben; so sieht Leube[2]) Einziehung der vorderen Brustwand in Verbindung mit dem diastolischen Venencollaps als sicheres Zeichen der Krankheit an; in wie weit aus dem Bestehen des letzteren Symptoms allein Schlüsse gezogen werden können, wird nicht ausführlich besprochen.

Die Form der Curve kann zwischen zwei Extremen schwanken, nach der Art des Wiederanschwellens der Vene. Dieses erfolgt im einen Fall ebenso rasch wie das Einsinken, die Curve weist dann nur ein gleichmässig ab- und ansteigendes Thal auf, die ganze übrige Strecke bildet eine annähernd horizontale Linie. Ich erhielt eine der-

---

1) Virchow's Archiv.

2) Specielle Diagnose der inneren Krankheiten. 1889.

artige Figur in einem Falle mit starker Einziehung und sehr intensivem Rückspringen der Brustwand (Fig. 31); hier kommt die durch die systolische Thoraxverkleinerung bewirkte Behinderung des Venenabflusses viel weniger zum Ausdruck, als die Erleichterung in der Diastole, offenbar weil im ersten Fall Vorhoferweiterung dem Anschwellen der Vene entgegen wirkt; ein weiteres Hinderniss des Abflusses zu Beginn der Diastole durch Hinaufrücken der Atrioventriculargrenze kann bei der allgemeinen Verwachsung freilich nicht angenommen werden. In einem anderen Fall, vgl. Curve Nr. 32, sieht man nach der Einsenkung ein mehr allmähliches Ansteigen, und es ist die systolische Erhebung der Vene weit deutlicher ausgeprägt; letztere war allerdings mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine gleichzeitig bestehende Tricuspidalinsufficienz zu beziehen.

Wenn die Anschwellung der Venen noch mehr gleichmässig erfolgt, dann muss die Curve grosse Aehnlichkeit erhalten mit der bei einfacher Tricuspidalinsufficienz, dies zeigt z. B. eine Figur in dem Laveran-Teissier'schen Lehrbuch (4. Aufl. S. 41); und in der That müssen beide Krankheiten, Tricuspidalinsufficienz und schwielige Mediastinitis, ganz ähnliche Wirkung auf die Circulation in den Venen ausüben; in beiden Fällen handelte es sich um Erschwerung des Blutabflusses bei Beginn, um Erleichterung beim Ende der Systole; nur tritt beim Klappenfehler gewöhnlich das erste, bei der Pericarditis das zweite Moment mehr hervor; doch kann auch bei der Tricuspidalinsufficienz bei starker Saugwirkung des erschlaffenden Ventrikels der diastolische Venencollaps so deutlich werden, dass er die augenfälligste Erscheinung unter den verschiedenen Volumsschwankungen des Gefässes wird (vgl. Curve 20—25).

Schon Skoda sagt bei der Aufführung der verschiedenen Arten von Venenpulsen, dass Paralyse des rechten Vorhofes zu allmählichem Anschwellen der venösen Blutsäule während der Kammersystole, dagegen zu einem plötzlichen Abschwellen mit dem Eintritt der Diastole führe.

Ich möchte hieraus den diagnostischen Schluss ableiten, dass, ebenso wie nach Leube die systolische Thoraxeinziehung nur bei Combination mit dem diastolischen Venencollaps, so auch der diastolische Venencollaps seinerseits nicht allein, sondern nur in Verbindung mit systolischer Thoraxeinziehung als eindeutiges Zeichen der schwieligen Mediastinopericarditis verwandt werden kann.

Schliesslich ist noch kurz die Frage zu behandeln, was man als normalen, was als pathologischen Venenpuls anzusehen hat. Dass der wahre

systolische Venenpuls pathologischer Art sei, unterliegt wohl keinem Zweifel; auch kann die später erwähnte Form der systolischen Venenanschwellung, die durch Druck der Carotis gegen die Vene an der Thoraxöffnung entsteht, kaum als normal angesehen werden, eher könnte die einfache Hebung der Vene durch die darunter gelegene Carotis noch unter gesundhaften Verhältnissen vorkommen. Für die präsystolischen Pulse ist die Grenze kaum sicher zu ziehen. Riegel und nach ihm Prainberger rechnen Pulse mit abnorm grosser Vorhofzacke zu den pathologischen; man findet aber alle Uebergänge zwischen solchen stark ausgeprägten und den nur eben angedeuteten Venenbewegungen, so dass sich unmöglich irgend ein Kriterium dafür angeben lässt, unter welchen Bedingungen ein krankhafter Puls vorliege. Vielleicht kann der Ort der Pulsation verwendet werden, insofern als die Erhebungen des Bulbus und der Jugularis externa noch als normal, die an der Jugularis interna als pathologisch anzusehen wären; freilich beruht das Pathologische des Jugularispulses lediglich auf der Schlussunfähigkeit der Venenklappen. Zu einigermaassen wichtigen diagnostischen Schlüssen kann deshalb nur der wahre systolische Puls verwandt werden, der ein sicheres Zeichen der Tricuspidalinsufficienz ist, ausserdem weist noch der diastolische Venencollaps, aber nur dann, wenn gleichzeitig systolische Einziehung der Herzspitzengegend besteht, auf adhäsive Pericarditis hin.

Das Ergebniss meiner Beobachtungen lässt sich in folgenden Sätzen resumiren:

Der bei vielen Gesunden, besonders bei Anämischen vorkommende Venenpuls zeigt im Wesentlichen präsystolisches Ansteigen und systolischen Collaps; der Grund für beide Erscheinungen liegt in der Zusammenziehung und Erweiterung des Vorhofs, die Contraction der Kammer ist ohne wesentlichen Einfluss auf das Collabiren der Vene. Viele Venenpulse zeigen auch eine kleine systolische Zacke, diese entspricht aber nur einer von der nebenliegenden Arterie mitgetheilten Bewegung. Eine dritte Erhebung, die gelegentlich die Grösse der präsystolischen Zacke erreicht, beginnt am Anfang der Diastole; sie wird der Hauptsache nach durch das diastolische Hinaufrücken der Atrioventriculargrenze verursacht. Sowohl bei dieser diastolischen wie bei der präsystolischen Ascension handelt es sich nur um Anschwellen der Vene bei Verhinderung des Abflusses, nicht um eine positive vom Herzen rückläufige Welle.

Der echte systolische Venenpuls kommt nur bei Tricuspidalinsufficienz vor; tritt er an der V. jugul. interna auf, so besteht gleich-

zeitig Schlussunfähigkeit der Halsvenenklappen. Er ist bald anakrot, bald katakrot, je nachdem der Vorhof sich contrahirt oder erschlafft ist, und je nachdem sich die Herzbasis stark oder schwach bei der Contraction verschiebt. Dieser Venenpuls besteht deutlich fort, wenn die Vene oberhalb comprimirt wird.

Vom echten systolischen Venenpuls unterscheidet sich ein indirecter systolischer Puls dadurch, dass sich die Welle langsamer fortpflanzt und dass bei Compression der Vene oben am Hals der untere Abschnitt collabirt, aber zuerst deutlich weiter pulsirt. Diese Pulsation wird bedingt durch Druck der pulsirenden Carotis gegen die V. anonyma am Thoraxeingang.

Der diastolische Venencollaps zeigt je nach Art der Kammerpulsation zwei Formen, der folgende Anstieg ist entweder nur kurz und symmetrisch zu dem vorangehenden Einsinken, oder er dauert gleichmässig an bis zur folgenden Kammersystole; im letzteren Fall kann die Pulscurve ganz die Form wie bei Tricuspidalinsufficienz aufweisen. Deshalb kann diastolischer Venencollaps allein nicht als Zeichen der bestehenden schwieligen Mediastinitis verwendet werden, sondern nur, wenn gleichzeitig systolische Einziehung der vorderen Thoraxwand besteht.

Berichtigung.

Von

Prof. Erich Harnack.

Auf S. 185 des laufenden Bandes dieses Archivs bemerkt C. Binz, dass der Widerspruch gegen die Lehre, wonach die Chininwirkung bei Malaria auf einer specifisch-antizymotischen beruhe, nunmehr wohl erledigt sei, und führt als Beweis für einen derartigen Widerspruch einen Passus aus meiner Arbeit über das Ditaïn an. Dort ist indess nur auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die antifebrile Wirkung der Ditarinde mit der curareartigen Wirkung des Ditaïns in Zusammenhang stehe, und weiter heisst es, dass man von verschiedenen Seiten her die antifebrile Wirkung des Chinins mit seinen Nervenwirkungen in Zusammenhang gebracht habe: „wie weit diese Annahme den thatsächlichen Verhältnissen entspricht, lässt sich freilich durchaus nicht angeben, und jeder Versuch, den angenommenen Zusammenhang erklären zu wollen, wäre . . . . vergeblich“.

Das scheint mir doch deutlich genug; auf die blosse Möglichkeit einer anderen Auffassung hinweisen heisst nicht gegen die erste Auffassung Widerspruch erheben.

In dem von mir bearbeiteten Lehrbuch der Arzneimittellehre (S. 759) sage ich ausdrücklich: „zu unterscheiden ist wohl jedenfalls zwischen der antipyretischen Wirkung des Chinins . . . . bei Malaria, und der Wirkung bei verschiedenen anderen Fieberformen . . . . . Im ersteren Falle handelt es sich wohl um eine specifische Wirkung, wahrscheinlich eine Einwirkung auf die Krankheitsursachen u. s. w.“ Auf S. 757 schliesse ich mich den Einwürfen von Binz gegen Köhler mit Bestimmtheit an.

Ich begreife deshalb nicht, wie Binz mich des Widerspruchs gegen jene Auffassung von der Chininwirkung bei Malaria zeihen kann.

Halle, im November 1894.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Fig. 2.





Fig. 3.

Fig. 4.

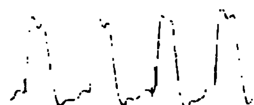


R. Sperling. gez.

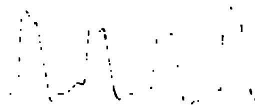
… F. C. W. Vogel in Leipzig

… [illegible] …khardt, Leipzig

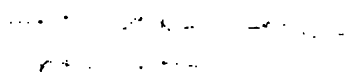
Curve 1.



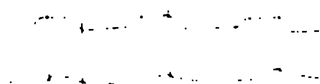
Curve 2



Curve 3



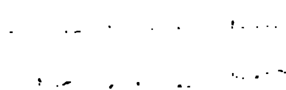
Curve 4.



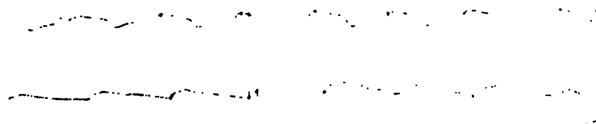
Curve 5.



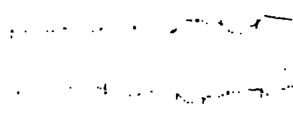
Curve 9.



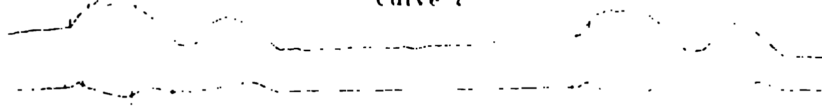
Curve 6.



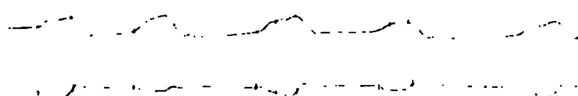
Curve 10.



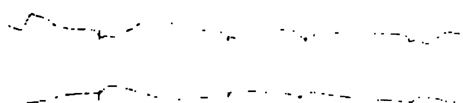
Curve 7



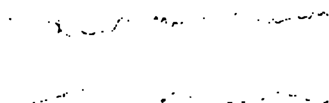
Curve 8.



Curve 11.



Curve 12



stärkerem Druck meist rasch abnimmt; der Grund ist offenbar der, dass die Vene durch Finger und Carotis leicht comprimirt wird und dass an dieser verengten Stelle die Stenosenwirbel entstehen; stärkerer Druck hemmt wohl die Blutbewegung gleich zu sehr. Am deutlichsten zeigte die Erscheinung ein Fall von Basedow'scher Krankheit, bei dem das Schwirren aber nur oberhalb der Struma über der linken Jugularis interna bestand, an den Jugulargruben nicht deutlich war. Dem Schwirren entsprach jedesmal ein Geräusch; auch bei jener Basedow-Kranken hörte man das Geräusch am lautesten über der linken Jugularis, nicht über der Struma.

Diastolischer Venencollaps.

Als eine besondere Form des Venenpulses bleibt noch zu besprechen der diastolische Venencollaps. Die Erscheinung wurde zuerst von Friedreich[1]) studirt. Er fand sie bei schwieliger Verwachsung des Herzbeutels mit seiner Umgebung. Seine Fälle zeigten gleichzeitig starke systolische Einziehung der Brustwand in der ganzen Herzgegend mit plötzlicher diastolischer Erweiterung. Friedreich findet nun in dieser plötzlichen Vergrösserung des Thoraxraumes den Grund für eine stärkere Ansaugung nach dem Thoraxinnern hin, welche eine rasche Entleerung der Halsvenen zur Folge hat; übrigens möchte er dem Zurückschnellen des Zwerchfelles noch grösseren Einfluss auf die Druckverminderung im Brustraum beimessen, als dem Zurückschnellen der vorderen Brustwand.

Diese Friedreich'sche Lehre vom diastolischen Collaps der Halsvenen bei schwieliger Mediastinitis ist seither vielfach bestätigt worden, und das Symptom wird in allen Lehrbüchern als charakteristisch für jene Krankheit angeführt. Ueber seinen diagnostischen Werth finden sich jedoch nur vereinzelte Angaben; so sieht Leube[2]) Einziehung der vorderen Brustwand in Verbindung mit dem diastolischen Venencollaps als sicheres Zeichen der Krankheit an; in wie weit aus dem Bestehen des letzteren Symptoms allein Schlüsse gezogen werden können, wird nicht ausführlich besprochen.

Die Form der Curve kann zwischen zwei Extremen schwanken, nach der Art des Wiederanschwellens der Vene. Dieses erfolgt im einen Fall ebenso rasch wie das Einsinken, die Curve weist dann nur ein gleichmässig ab- und ansteigendes Thal auf, die ganze übrige Strecke bildet eine annähernd horizontale Linie. Ich erhielt eine der-

1) Virchow's Archiv.
2) Specielle Diagnose der inneren Krankheiten. 1889.

artige Figur in einem Falle mit starker Einziehung und sehr intensivem Rückspringen der Brustwand (Fig. 31); hier kommt die durch die systolische Thoraxverkleinerung bewirkte Behinderung des Venenabflusses viel weniger zum Ausdruck, als die Erleichterung in der Diastole, offenbar weil im ersten Fall Vorhoferweiterung dem Anschwellen der Vene entgegen wirkt; ein weiteres Hinderniss des Abflusses zu Beginn der Diastole durch Hinaufrücken der Atrioventriculargrenze kann bei der allgemeinen Verwachsung freilich nicht angenommen werden. In einem anderen Fall, vgl. Curve Nr. 32, sieht man nach der Einsenkung ein mehr allmähliches Ansteigen, und es ist die systolische Erhebung der Vene weit deutlicher ausgeprägt; letztere war allerdings mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine gleichzeitig bestehende Tricuspidalinsufficienz zu beziehen.

Wenn die Anschwellung der Venen noch mehr gleichmässig erfolgt, dann muss die Curve grosse Aehnlichkeit erhalten mit der bei einfacher Tricuspidalinsufficienz, dies zeigt z. B. eine Figur in dem Laveran-Teissier'schen Lehrbuch (4. Aufl. S. 41); und in der That müssen beide Krankheiten, Tricuspidalinsufficienz und schwielige Mediastinitis, ganz ähnliche Wirkung auf die Circulation in den Venen ausüben; in beiden Fällen handelte es sich um Erschwerung des Blutabflusses bei Beginn, um Erleichterung beim Ende der Systole; nur tritt beim Klappenfehler gewöhnlich das erste, bei der Pericarditis das zweite Moment mehr hervor; doch kann auch bei der Tricuspidalinsufficienz bei starker Saugwirkung des erschlaffenden Ventrikels der diastolische Venencollaps so deutlich werden, dass er die augenfälligste Erscheinung unter den verschiedenen Volumsschwankungen des Gefässes wird (vgl. Curve 20—25).

Schon Skoda sagt bei der Aufführung der verschiedenen Arten von Venenpulsen, dass Paralyse des rechten Vorhofes zu allmählichem Anschwellen der venösen Blutsäule während der Kammersystole, dagegen zu einem plötzlichen Abschwellen mit dem Eintritt der Diastole führe.

Ich möchte hieraus den diagnostischen Schluss ableiten, dass, ebenso wie nach Leube die systolische Thoraxeinziehung nur bei Combination mit dem diastolischen Venencollaps, so auch der diastolische Venencollaps seinerseits nicht allein, sondern nur in Verbindung mit systolischer Thoraxeinziehung als eindeutiges Zeichen der schwieligen Mediastinopericarditis verwandt werden kann.

Schliesslich ist noch kurz die Frage zu behandeln, was man als normalen, was als pathologischen Venenpuls anzusehen hat. Dass der wahre

systolische Venenpuls pathologischer Art sei, unterliegt wohl keinem Zweifel; auch kann die später erwähnte Form der systolischen Venenanschwellung, die durch Druck der Carotis gegen die Vene an der Thoraxöffnung entsteht, kaum als normal angesehen werden, eher könnte die einfache Hebung der Vene durch die darunter gelegene Carotis noch unter gesundhaften Verhältnissen vorkommen. Für die präsystolischen Pulse ist die Grenze kaum sicher zu ziehen. Riegel und nach ihm Prainberger rechnen Pulse mit abnorm grosser Vorhofzacke zu den pathologischen; man findet aber alle Uebergänge zwischen solchen stark ausgeprägten und den nur eben angedeuteten Venenbewegungen, so dass sich unmöglich irgend ein Kriterium dafür angeben lässt, unter welchen Bedingungen ein krankhafter Puls vorliege. Vielleicht kann der Ort der Pulsation verwendet werden, insofern als die Erhebungen des Bulbus und der Jugularis externa noch als normal, die an der Jugularis interna als pathologisch anzusehen wären; freilich beruht das Pathologische des Jugularispulses lediglich auf der Schlussunfähigkeit der Venenklappen. Zu einigermaassen wichtigen diagnostischen Schlüssen kann deshalb nur der wahre systolische Puls verwandt werden, der ein sicheres Zeichen der Tricuspidalinsufficienz ist, ausserdem weist noch der diastolische Venencollaps, aber nur dann, wenn gleichzeitig systolische Einziehung der Herzspitzengegend besteht, auf adhäsive Pericarditis hin.

Das Ergebniss meiner Beobachtungen lässt sich in folgenden Sätzen resumiren:

Der bei vielen Gesunden, besonders bei Anämischen vorkommende Venenpuls zeigt im Wesentlichen präsystolisches Ansteigen und systolischen Collaps; der Grund für beide Erscheinungen liegt in der Zusammenziehung und Erweiterung des Vorhofs, die Contraction der Kammer ist ohne wesentlichen Einfluss auf das Collabiren der Vene. Viele Venenpulse zeigen auch eine kleine systolische Zacke, diese entspricht aber nur einer von der nebenliegenden Arterie mitgetheilten Bewegung. Eine dritte Erhebung, die gelegentlich die Grösse der präsystolischen Zacke erreicht, beginnt am Anfang der Diastole; sie wird der Hauptsache nach durch das diastolische Hinaufrücken der Atrioventriculargrenze verursacht. Sowohl bei dieser diastolischen wie bei der präsystolischen Ascension handelt es sich nur um Anschwellen der Vene bei Verhinderung des Abflusses, nicht um eine positive vom Herzen rückläufige Welle.

Der echte systolische Venenpuls kommt nur bei Tricuspidalinsufficienz vor; tritt er an der V. jugul. interna auf, so besteht gleich-

zeitig Schlussunfähigkeit der Halsvenenklappen. Er ist bald anakrot, bald katakrot, je nachdem der Vorhof sich contrahirt oder erschlafft ist, und je nachdem sich die Herzbasis stark oder schwach bei der Contraction verschiebt. Dieser Venenpuls besteht deutlich fort, wenn die Vene oberhalb comprimirt wird.

Vom echten systolischen Venenpuls unterscheidet sich ein indirecter systolischer Puls dadurch, dass sich die Welle langsamer fortpflanzt und dass bei Compression der Vene oben am Hals der untere Abschnitt collabirt, aber zuerst deutlich weiter pulsirt. Diese Pulsation wird bedingt durch Druck der pulsirenden Carotis gegen die V. anonyma am Thoraxeingang.

Der diastolische Venencollaps zeigt je nach Art der Kammerpulsation zwei Formen, der folgende Anstieg ist entweder nur kurz und symmetrisch zu dem vorangehenden Einsinken, oder er dauert gleichmässig an bis zur folgenden Kammersystole; im letzteren Fall kann die Pulscurve ganz die Form wie bei Tricuspidalinsufficienz aufweisen. Deshalb kann diastolischer Venencollaps allein nicht als Zeichen der bestehenden schwieligen Mediastinitis verwendet werden, sondern nur, wenn gleichzeitig systolische Einziehung der vorderen Thoraxwand besteht.

Berichtigung.

Von

Prof. **Erich Harnack.**

Auf S. 185 des laufenden Bandes dieses Archivs bemerkt C. Binz, dass der Widerspruch gegen die Lehre, wonach die Chininwirkung bei Malaria auf einer specifisch-antizymotischen beruhe, nunmehr wohl erledigt sei, und führt als Beweis für einen derartigen Widerspruch einen Passus aus meiner Arbeit über das Ditaïn an. Dort ist indess nur auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die antifebrile Wirkung der Ditarinde mit der curareartigen Wirkung des Ditaïns in Zusammenhang stehe, und weiter heisst es, dass man von verschiedenen Seiten her die antifebrile Wirkung des Chinins mit seinen Nervenwirkungen in Zusammenhang gebracht habe: „wie weit diese Annahme den thatsächlichen Verhältnissen entspricht, lässt sich freilich durchaus nicht angeben, und jeder Versuch, den angenommenen Zusammenhang erklären zu wollen, wäre . . . . vergeblich“.

Das scheint mir doch deutlich genug; auf die blosse Möglichkeit einer anderen Auffassung hinweisen heisst nicht gegen die erste Auffassung Widerspruch erheben.

In dem von mir bearbeiteten Lehrbuch der Arzneimittellehre (S. 759) sage ich ausdrücklich: „zu unterscheiden ist wohl jedenfalls zwischen der antipyretischen Wirkung des Chinins . . . . bei Malaria, und der Wirkung bei verschiedenen anderen Fieberformen . . . . . Im ersteren Falle handelt es sich wohl um eine specifische Wirkung, wahrscheinlich eine Einwirkung auf die Krankheitsursachen u. s. w.“ Auf S. 757 schliesse ich mich den Einwürfen von Binz gegen Köhler mit Bestimmtheit an.

Ich begreife deshalb nicht, wie Binz mich des Widerspruchs gegen jene Auffassung von der Chininwirkung bei Malaria zeihen kann.

Halle, im November 1894.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.


Fig. 2.


Fig. 3.


Fig. 4.

R. Sperling, gez.

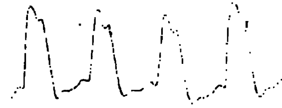
[illegible] Anst [illegible] Leipzig

[illegible] F.C.W.Vogel [illegible]

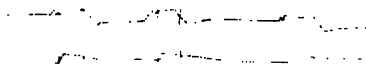
Curve 1.



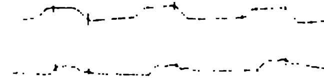
Curve 2.



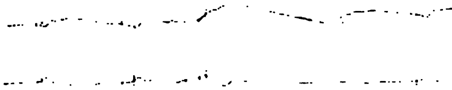
Curve 3.



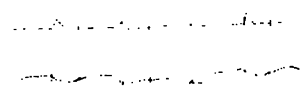
Curve 4.



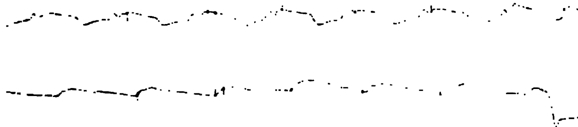
Curve 5.



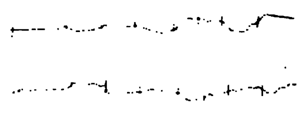
Curve 9.



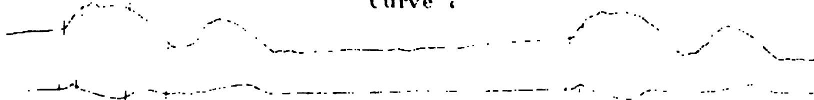
Curve 6.



Curve 10.



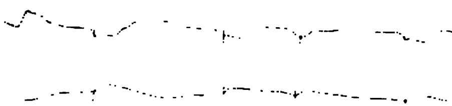
Curve 7



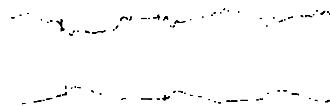
Curve 8

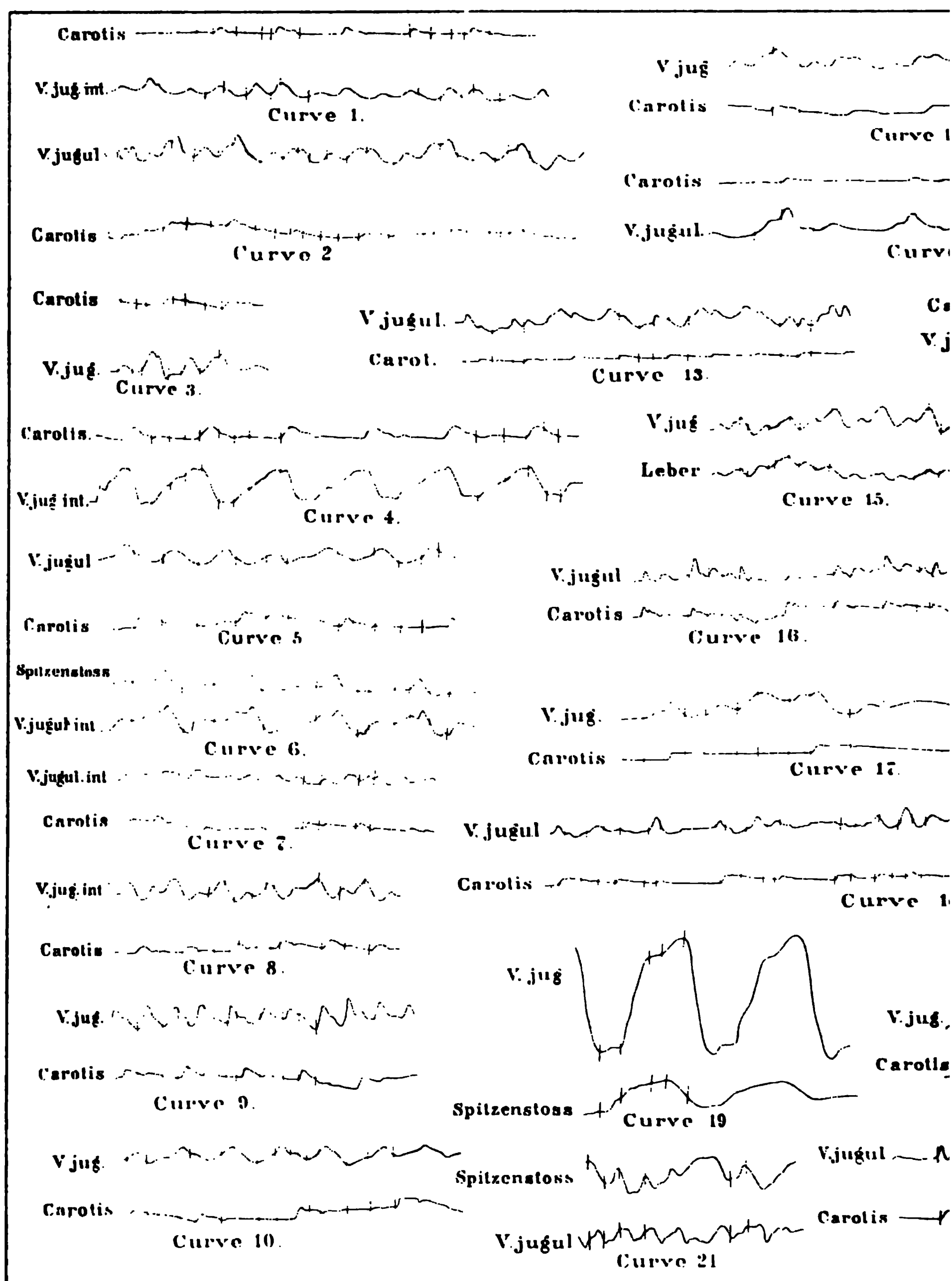


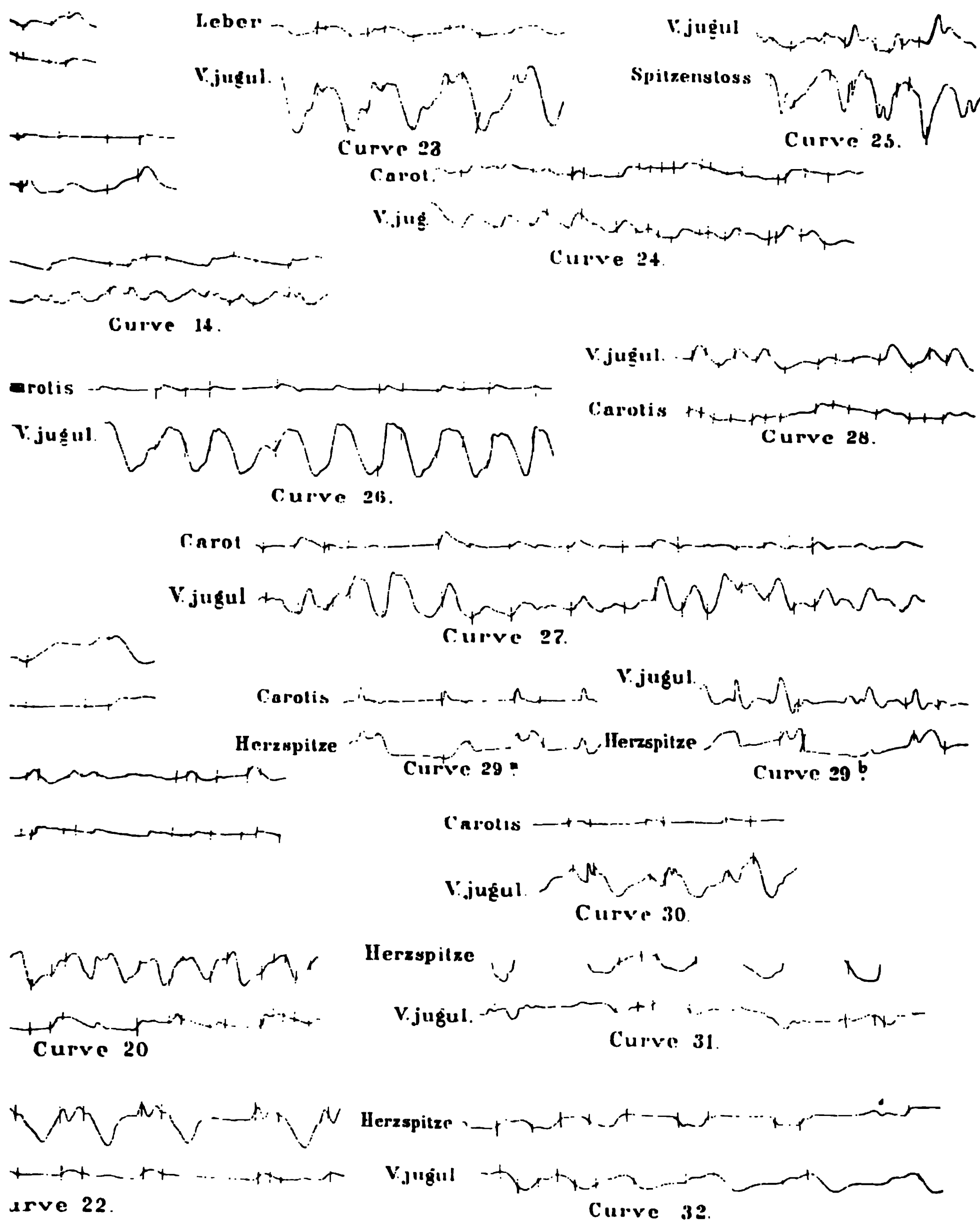
Curve 11.



Curve 12




Carotis
V. jug. int.
Curve 1.
V. jugul
Carotis
Curve 2
Carotis
V. jug.
Curve 3.
Carotis.
V. jug. int.
Curve 4.
V. jugul
Carotis
Curve 5
Spitzenstoss
V. jugul int
Curve 6.
V. jugul. int
Carotis
Curve 7.
V. jug. int
Carotis
Curve 8.
V. jug.
Carotis
Curve 9.
V. jug.
Carotis
Curve 10.
V. jug
Carotis
Curve 1
Carotis
V. jugul.
V. jugul.
Carot.
Curve 13.
V. jug
Leber
Curve 15.
V. jugul
Carotis
Curve 16.
V. jug.
Carotis
Curve 17.
V. jugul
Carotis
V. jug
Spitzenstoss
Curve 19
Spitzenstoss
V. jugul
Curve 21
V. jug.
Carotis
V. jugul
Carotis



gel, Leipzig.

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzi







